

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 20 January 2000 (20.01.00)	
International application No.: PCT/EP99/04581	Applicant's or agent's file reference: 1998/M 217
International filing date: 02 July 1999 (02.07.99)	Priority date: 10 July 1998 (10.07.98)
Applicant: ZINDEL, Jürgen et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
13 November 1999 (13.11.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS CROPS SCIENCE GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Gebäude K 801
D-65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 06 April 2000 (06.04.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1998/M 217	
International application No. PCT/EP99/04581	International filing date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

HOECHST SCHERING AGREVO GMBH
Mirastrasse 54
D-13509 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

AVENTIS CROPS SCIENCE GMBH
Mirastrasse 54
D-13509 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The correspondence address (addressee) has been modified accordingly.

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Jocelyne Rey-Millet

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
 OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
 Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS CROPSOENCE GMBH
 Patent- und Lizenzabteilung
 Gebäude K 801
 D-65926 Frankfurt am Main
 ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 August 2000 (17.08.00)
Applicant's or agent's file reference 1998/M 217
International application No. PCT/EP99/04581

IMPORTANT NOTIFICATION
International filing date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)

1. The following indications appeared on record concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative									
Name and Address AVENTIS CROPSOENCE GMBH Mirastrasse 54 D-13509 Berlin Germany	<table border="1"> <tr> <td>State of Nationality DE</td> <td>State of Residence DE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Telephone No. 069-305-6065</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Facsimile No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Teleprinter No. 069-305-2200</td> </tr> </table>	State of Nationality DE	State of Residence DE	Telephone No. 069-305-6065		Facsimile No.		Teleprinter No. 069-305-2200	
State of Nationality DE	State of Residence DE								
Telephone No. 069-305-6065									
Facsimile No.									
Teleprinter No. 069-305-2200									
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input type="checkbox"/> the person <input type="checkbox"/> the name <input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence									
Name and Address AVENTIS CROPSOENCE GMBH Brüningstrasse 50 D-65929 Frankfurt Germany	<table border="1"> <tr> <td>State of Nationality DE</td> <td>State of Residence DE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Telephone No. 069-305-6065</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Facsimile No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Teleprinter No. 069-305-2200</td> </tr> </table>	State of Nationality DE	State of Residence DE	Telephone No. 069-305-6065		Facsimile No.		Teleprinter No. 069-305-2200	
State of Nationality DE	State of Residence DE								
Telephone No. 069-305-6065									
Facsimile No.									
Teleprinter No. 069-305-2200									
3. Further observations, if necessary:									
4. A copy of this notification has been sent to: <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other:									
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer N. Wagner Telephone No.: (41-22) 338.83.38								

09/719508
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1998/M 217	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/04581	International filing date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)	Priority date (day/month/year) 10 July 1998 (10.07.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 251/16, 251/18, A01N 43/68		
Applicant AVENTIS CROPSCIENCE GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input checked="" type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13 November 1999 (13.11.99)	Date of completion of this report 26 June 2000 (26.06.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/04581

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-28, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-8,9 (part), as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 9 (part),10, filed with the letter of 28 March 2000 (28.03.2000),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☒ the claims, Nos. 11
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/04581

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☒ complied with.
- ☐ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/04581

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Citations

D1: US-A-5 084 570 (K. BURDESKA ET AL.) 28 January 1992 (1992-01-28), indicated in the application

D2: WO-A-97/08156 (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH) 6 March 1997 (1997-03-06), indicated in the application

D3: DE-A-41 39 624 (BASF AG) 3 June 1993 (1993-06-03), indicated in the application

D4: H. K. REIMSCHUESSEL ET AL.: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Vol. 82, 20 July 1960 (1960-07-20), pages 3756-62, XP002119854, indicated in the application

D5: DE-B-11 78 437 (FARBENFABRIKEN BAYER AG) 24 September 1964 (1964-09-24), indicated in the application.

2. Novelty

Claims 1-8 are novel over D1 since the substances reacted in D1 differ in terms of structure from those of the application (there is no amino group). D2 to D5 do not describe the exchange of X-S- for Cl-.

Claims 9 and 10 are also novel for the
aforementioned reasons.

3. Inventive step

- 3.1. The problem which is to be solved by this application and can be derived from the description consists in providing an additional, advantageous process for preparing compounds of formula (I).
- 3.2. Technically, the closest prior art to Claim 1 is D2 - see pages 19-21 - which relates to the preparation of compounds that correspond to or are similar to formula (I). Technically, the closest prior art to Claim 9 is D2 - see Example A2 - which describes the preparation of compounds of formula (IV). However, this document does not describe the process step which is evidently essential to the invention, namely chlorination, in which the group X-S- is reacted to form Cl-. However, this process step is described for similar triazines in D1, Example 2, and therefore D1 can be regarded as the closest prior art as regards the process features.
- 3.3. A person skilled in the art faced with the problem indicated in point 3.1 would certainly take the process disclosed in D1 (Example 2) into consideration, in which compounds that are similar to those of the claimed formula (II) are reacted by chlorination to form compounds that are similar to those of the claimed formula (I). The difference is that the two substituents on the triazine ring do not take part in the reaction (although of course the influences of these substituents on the reaction should not *a priori* be excluded). Consequently, it

is reasonable for the applicant to also carry out a comparative test in which a claimed compound of formula (II) is chlorinated precisely under the reaction conditions of Example 2 of D1 to form the corresponding compound of formula (I).

Surprisingly, the chlorination of a claimed compound carried out under the conditions in D1 results in a considerably worse yield (10% of theory) when compared with Example 2 of D1 (82.1% of theory). The aforementioned details still do not constitute a result of an inventive step, but rather a known process which is applied to the claimed compounds in a manner analogous to D1. As regards a result, the use of this analogous process on the claimed compounds effects a considerable reduction in the yield when compared with D1 which cannot satisfy a person skilled in the art. With respect to the purely analogous process - which should again be emphasised - an inventive step could not be acknowledged.

- 3.4. Nevertheless, the applicant has now devised a process which, in principle, should still be regarded as an analogous process to that of D1, but it is a process which, however, uses special measures and features that are clearly essential to the invention and have not been indicated in D1 (or in any of the other prior art citations) and that surprisingly result in yields of 60-80% of theory (when compared with 10% of theory in the case of the approach followed in a manner which is extremely analogous to that of D1). As the applicant has correctly argued, the process should therefore in principle be regarded as inventive when compared with D1 since (when compared with D1) non-obvious

measures are used which result in a reaction of (II) to form (I) in an efficient manner and with a satisfactory yield.

- 3.5. However, the applicant should note that an inventive step can only be acknowledged for the process if it is in fact carried out using the features and measures which result in the surprising increase in the yields when compared with the comparative example (i.e. an inventive step can be acknowledged for the examples as per the invention and for their generalisations which are meaningful to a person skilled in the art). In the present instance, it is not sufficient (as the applicant has led one to understand) that the description offers "sufficient support" as regards how the yields can be optimised since Claim 1 in its present form indicates "chlorination" as the only process feature, and therefore also comprises the comparative example which does not involve an inventive step, as has already been clarified in paragraph 3.3. Consequently, since the process features as per the invention which are clear from the examples and evidently contribute to the surprising yield increase have not been included in Claim 1, **an inventive step cannot be acknowledged for Claims 1-8** since it constitutes merely an analogous process which is obvious when compared with D1.

- 3.6. It should also be pointed out that the following features and measures, which appear without exception in all the claimed examples, should have been included in Claim 1 so that the subject matter of Claim 1 in fact solves the problem defined in point 3.1 and, furthermore, so that an inventive

step could have been acknowledged (essential features):

- solvent is glacial acetic acid;
- chlorine gas is used as a chlorinating agent and is introduced between 20 and 25°C;
- the reaction temperature is between 0°C and 50°C;
- rinsing with N₂ at room temperature;
- pouring onto ice-cold NaOH aqueous solution.

3.7. The additional process step comprised in Claims 9 and 10, which yields the compounds (IV), is known from D2, Example A2. The combination of the two process steps *per se* also cannot be considered to involve an inventive step, **and consequently Claims 9 and 10 likewise do not involve an inventive step.** However, those claims could be regarded as inventive were Claim 1 to be considered to be inventive.

3.8. An additional remark is allowed: even the breadth of the claims is to be regarded in connection with an inventive step. The breadth should be such that it can be assumed that all the comprised possibilities in fact solve the problem addressed by the invention. Consequently, the structure of the compounds in question should also be clearly defined. Therefore, the expressions "substituted" (without further definition, see Claim 1) and "optionally substituted" (Claims 1, 10) are at fault.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Clarity: the wording used in Claim 9 "wherein ... A and R signify groups which, in combination with the molecular structure of the group of formula (IV), represent the chemical structure of an aminotriazine that is effective as a herbicide" is unclear since a person skilled in the art cannot clearly derive from this functional definition which compounds are implied. Furthermore, a person skilled in the art would not, in case of doubt, be expected to carry out a test in order to assess whether the compound in question is in fact effective as a herbicide. The argument presented by the applicant, namely that a person skilled in the art of pesticides would know which compounds are implied and, moreover, that passages from literature in this regard are cited in the description, deviates from the heart of the matter since the claims should be clear *per se*. The questionable functional definition should therefore have been replaced by a structural definition - see, for example, the last paragraph on page 13 of the description.

AGREVO
 Datenaufassung
 Eingabe: 28.1.00
 von: Ocu

PATENT COOPERATION TREATY

WO 00/02868
PCT/EP99/04581

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:	
HOECHST SCHERING AGREVO GMBH	
Patent- und Lizenzabteilung	
Gebäude K 801	
D-65926 Frankfurt am Main	
ALLEMAGNE	
Hoechst Schering Agri-Pharm	
Patent- u. Lizenzabteilung K 801	
Vorg.	
Eing.	28. JAN. 2000
<input type="radio"/> W.	
<input type="radio"/> ablegen	
<input type="radio"/> vert. wie vorg. / angegeben.	

Date of mailing (day/month/year) 20 January 2000 (20.01.00)		
Applicant's or agent's file reference 1998/M 217		
IMPORTANT NOTICE		
International application No. PCT/EP99/04581	International filing date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)	Priority date (day/month/year) 10 July 1998 (10.07.98)
Applicant HOECHST SCHERING AGREVO GMBH et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU,CN,EP,IL,JP,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AL,AM,AP,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CU,CZ,EA,EE,GD,GE,HR,HU,ID,IN,IS,KG,KZ,LC,LK,LR,LT,LV,MD,MG,MK,MN,MX,NO,NZ,OA,PL,RO,RU,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UZ,VN,YU,ZA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 20 January 2000 (20.01.00) under No. WO 00/02868

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

Aventis CropScience GmbH

Patent- u. Lizenzabteilung K 801

Vorg.

Eing. 18. April 2000

☐ WV.☐ ablegen☐ Vert. wie Vorg. / angegeben.

PCT/EP99/04581

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS CROPSCIENCE GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Gebäude K 801
D-65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)

06 April 2000 (06.04.00)

Applicant's or agent's file reference

1998/M 217

International application No.

PCT/EP99/04581

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

02 July 1999 (02.07.99)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

HOECHST SCHERING AGREVO GMBH
Mirastrasse 54
D-13509 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

AVENTIS CROPSCIENCE GMBH
Mirastrasse 54
D-13509 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The correspondence address (addressee) has been modified accordingly.

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Jocelyne Rey-Millet

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

003213568

PATENT COOPERATION TREATY

25 Aug 2000

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS CROPSOURCE GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Gebäude K 801
D-65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 August 2000 (17.08.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1998/M 217	
International application No. PCT/EP99/04581	International filing date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

AVENTIS CROPSOURCE GMBH
Mirastrasse 54
D-13509 Berlin
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DETelephone No.
069-305-6065

Facsimile No.

Teleprinter No.
069-305-2200

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

AVENTIS CROPSOURCE GMBH
Brüningstrasse 50
D-65929 Frankfurt
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DETelephone No.
069-305-6065

Facsimile No.

Teleprinter No.
069-305-2200

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☒ the International Preliminary Examining Authority

☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

N. Wagner

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

003471799

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 99/04581**

(02.07.1999) 02 JUL 1999
Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) **1998/M 217**

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-1,3,5-triazinen

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Hoechst Schering AgrEvo GmbH
Miraustraße 54
13509 Berlin
De[utschland]

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.: **069-305-6065**

Telefaxnr.: **069-305-2200**

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat): **DE**

Sitz oder Wohnsitz (Staat): **DE**

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

ZINDEL, Jürgen
Kirchstraße 68
37242 Bad Sooden-Allendorf
De[utschland]

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): **DE**

Sitz oder Wohnsitz (Staat): **DE**

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter, ...

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Hoechst Schering AgrEvo GmbH
Patent- und Lizenzabteilung, Gebäude K 801
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

Telefonnr.: **069-305-6065**

Telefaxnr.: **069-305-2200**

Fernschreibnr.:

☒ **Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im bigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

HOLLANDER, Jens
Eichwaldstraße 10
61389 Schmitt
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MINN, Klemens
Rossertstraße 61
65795 Hattersheim
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

WILLMS, Lothar
Königsteiner Straße 50
65719 Hofheim
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☒ **AP ARIPO-Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ **EA Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **OA OAPI-Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input type="checkbox"/> AT Österreich | <input type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik
Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input type="checkbox"/> DK Dänemark | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien | <input type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input type="checkbox"/> KE Kenia | <input type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte arabische Emirate |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | <input type="checkbox"/> |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		national Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 10. Juli 1998 10.07.98	198 30 902.3	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)

ISA /

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:

Antrag : 5
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 28
Ansprüche : 5
Zusammenfassung : 1
Zeichnungen :
Sequenzprotokollteil der Beschreibung :
Blattzahl insgesamt : 39

Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:


- ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
- ☐ Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
- ☒ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): 36963
- ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
- ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:
- ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
- ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
- ☐ Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren in computerlesbarer Form
- ☐ Sonstige (einzeln aufführen):

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.



Dr. Rudolf Weißert
(Angestelltenvollmacht-Nr. 36963)

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: 02.07.99 02 JUL 1999	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen: <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Zusatzfeld Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.

Dieses Feld ist in folgenden Fällen auszufüllen:

1. Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht:

insbesondere:

- i) Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein Fortsetzungsblatt zur Verfügung steht:
- ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angekreuzt ist:
- iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungsstaaten oder für die Vereinigten Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist:
- iv) Wenn zusätzlich zu dem Anwalt/den Anwälten, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anwälte bestellt sind:
- v) Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Zusatzpatent" oder "Zusatzzertifikat" oder wenn in Feld Nr. V bei den Vereinigten Staaten von Amerika die Angabe "Fortsetzung" oder "Teilfortsetzung" hinzugefügt wird:
- vi) Wenn die Priorität von mehr als drei früheren Anmeldungen beansprucht wird:

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. ..." [Nummer des Feldes angeben] die gleichen Angaben zu machen wie in dem Feld vorgesehen, das platzmäßig nicht ausreicht;

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. III" für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgesehenen Angaben zu machen. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" oder "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" die Namen der Anmelder und neben jedem Namen der Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent) anzugeben, für die die bezeichnete Person Anmelder ist.

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. II" oder "Fortsetzung von Feld Nr. III" oder "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" der Name des Erfinders und neben jedem Namen der Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent) anzugeben, für die die bezeichnete Person Erfinder ist.

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. IV" für jeden weiteren Anwalt die gleichen Angaben zu machen wie in Feld Nr. IV vorgesehen.

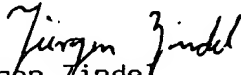
In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. V" die Namen der betreffenden Staaten (oder OAPI) und nach dem Namen jeder dieser Staaten (oder OAPI) das Aktenzeichen des Hauptschutzrechts oder der Hauptschutzrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptschutzrechts oder der Einreichung der Hauptschutzrechtsanmeldung anzugeben.

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. VI" für jede weitere frühere Anmeldung die gleichen Angaben zu machen wie in Feld Nr. VI vorgesehen.

2. Wenn der Anmelder für irgendein Bestimmungsamt die Vergünstigung nationaler Vorschriften betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit in Anspruch nimmt:

In diesem Fall ist mit dem Vermerk "Erklärung betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit" nachstehend diese Erklärung abzugeben.

Fortsetzung von Feld Nr. IX


Jürgen Zindel


Jens Hollander


Klemens Minn


Lothar Willms

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

7 17

REC'D 28 JUN 2000

WFO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1998/M 217	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/04581	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 02/07/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 10/07/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D251/16		
Anmelder AVENTIS CROPSCIENCE GMBH		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 13/11/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 26. 06. 00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Bevollmächtigter Bediensteter Hass, C Tel. Nr. +49 30 25901 340 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-28 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-8,9 (Teil) ursprüngliche Fassung

9 (Teil), 10 eingegangen am 30/03/2000 mit Schreiben vom 28/03/2000

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☒ Ansprüche, Nr.: 11
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.

2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/04581

zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

☒ erfüllt ist

☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

☒ alle Teile.

☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-10
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1-10
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-10
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Zitierte Dokumente

- D1: US-A-5 084 570 (K. BURDESKA ET AL.) 28. Januar 1992 (1992-01-28) in der Anmeldung erwähnt
D2: WO 97 08156 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH) 6. März 1997 (1997-03-06) in der Anmeldung erwähnt
D3: DE 41 39 624 A (BASF AG) 3. Juni 1993 (1993-06-03) in der Anmeldung erwähnt
D4: H. K. REIMSCHUESSEL ET AL.: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 82, 20. Juli 1960 (1960-07-20), Seiten 3756-62, XP002119854 in der Anmeldung erwähnt
D5: DE 11 78 437 B (FARBENFABRIKEN BAYER AG) 24. September 1964 (1964-09-24) in der Anmeldung erwähnt

2. Neuheit

Ansprüche 1-8 sind neu gegenüber D1, da die in D1 umgesetzten Substanzen sich strukturell von denen der Anmeldung unterscheiden (keine Aminogruppe).
In D2 bis D5 wird der Austausch von X-S- durch Cl- nicht beschrieben.
Aus den genannten Gründen sind auch die Ansprüche 9 und 10 neu.

3. Erfinderische Tätigkeit

3.1 Das der Beschreibung zu entnehmende, mit dieser Anmeldung zu lösende Problem besteht darin, ein weiteres, vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereitzustellen.

3.2 Formal nächster Stand der Technik für Anspruch 1 ist D2, Seiten 19 bis 21, auf denen etwas zur Herstellung von Verbindungen gesagt wird, die der Formel (I) entsprechen oder ihr ähnlich sind; formal nächster Stand der Technik für Anspruch 9 ist

D2, Beispiel A2, in dem die Herstellung von Verbindungen der Formel (IV) beschrieben wird. Hierin wird aber nicht der offenbar erfindungswesentliche Schritt, nämlich die Chlorierung, beschrieben, bei der die Gruppe X-S- zu Cl- umgesetzt wird. Dieser Schritt wird für ähnliche Triazine jedoch in D1, Beispiel 2 beschrieben, so daß D1 als nächster Stand der Technik für die Verfahrensmerkmale angesehen werden kann.

3.3 Der Fachmann, der vor der unter 3.1 genannten Aufgabe steht, wird sicherlich das in D1 (Beispiel 2) offenbarte Verfahren in Erwägung ziehen, wo nämlich Verbindungen, die denen der anmeldungsgemäßen Formel (II) ähnlich sind, durch eine Chlorierung zu Verbindungen, die denen der anmeldungsgemäßen Formel (I) ähnlich sind, umgesetzt werden. Unterschiedlich sind hierbei die beiden Substituenten am Triazinring, die nicht an der Reaktion teilnehmen (obgleich natürlich Einflüsse dieser Substituenten auf die Reaktion *a priori* nicht auszuschließen sind). Sinnvollerweise führt daher die Anmelderin auch einen Vergleichsversuch aus, bei dem eine anmeldungsgemäße Verbindung der Formel (II) genau unter den Reaktionsbedingungen des Beispiels 2 aus D1 zu der entsprechenden Verbindung der Formel (I) chloriert wird. Überraschenderweise ergibt sich bei der unter D1-Bedingungen durchgeführten Chlorierung einer anmeldungsgemäßen Verbindung eine wesentlich schlechtere Ausbeute (10 % d.Th.) gegenüber dem Beispiel 2 aus D1 (82,1 % d.Th.). Bis zu diesem Punkt handelt es sich noch nicht um ein Ergebnis erfinderischer Tätigkeit, sondern eben um ein bekanntes Verfahren, das analog D1 auf die anmeldungsgemäßen Verbindungen angewandt wird. Als Ergebnis bringt dieses Analogieverfahren für die anmeldungsgemäßen Verbindungen eine gegenüber D1 starke Verminderung der Ausbeute, die den Fachmann nicht zufrieden stellen kann. Dem reinen Analogieverfahren, das sei nochmals betont, könnte keine erfinderische Tätigkeit zuerkannt werden.

3.4 Die Anmelderin hat nun allerdings ein Verfahren entwickelt, das im Prinzip noch als Analogieverfahren zu D1 angesehen werden muß, das jedoch durch Anwendung bestimmter, offenbar erfindungswesentlicher Maßnahmen und Merkmale, die nicht in D1 (und auch nicht in den anderen zitierten Dokumenten des Standes der Technik) vorgezeichnet sind, überraschend zu Ausbeuten von 60-80 % d.Th. führt (gegenüber 10 % d.Th. bei dem streng analog gemäß D1 durchgeführten Ansatz). Wie die Anmelderin zutreffend argumentiert hat, ist das Verfahren deshalb gegenüber D1 im Prinzip als erfinderisch anzusehen, weil (gegenüber D1) nicht-naheliegende

Maßnahmen angewandt werden, die eine Umsetzung von (II) zu (I) in effizienter Weise und mit befriedigender Ausbeute gestatten.

3.5 Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß erfinderische Tätigkeit nur für das Verfahren anerkannt werden kann, wenn es tatsächlich unter Verwendung der Merkmale und Maßnahmen durchgeführt wird, die die überraschende Steigerung der Ausbeuten gegenüber dem Vergleichsbeispiel bewirken (d. h., erfinderische Tätigkeit kann für die Beispiele gemäß der Erfindung und ihre fachmännischen Verallgemeinerungen anerkannt werden). Im vorliegenden Falle reicht es nicht aus (wie es die Anmelderin zu verstehen gibt), daß die Beschreibung "ausreichend Hilfestellung" liefert, wie die Ausbeuten optimiert werden können, denn der Anspruch 1 in seiner jetzigen Form, der als einziges Verfahrensmerkmal die "Chlorierung" erwähnt, umfaßt damit auch das Vergleichsbeispiel - und dieses, das wurde in Abschnitt 3.3 erläutert, beruht nicht auf erfinderischer Tätigkeit. Weil daher nicht diejenigen erfindungsgemäßen Verfahrensmerkmale, die aus den Beispielen hervorgehen und die offenbar zur überraschenden Ausbeutesteigerung beitragen, in den Anspruch 1 aufgenommen sind, **muß für die Ansprüche 1-8 erfinderische Tätigkeit verneint werden**, da es sich lediglich um ein gegenüber D1 naheliegendes Analogieverfahren handelt.

3.6 Es sei noch angemerkt, daß folgende Merkmale und Maßnahmen, die ausnahmslos in allen erfindungsgemäßen Beispielen auftreten, in den Anspruch 1 hätten aufgenommen werden müssen, damit der Gegenstand des Anspruchs 1 tatsächlich die unter 3.1 definierte Aufgabe löst und damit erfinderische Tätigkeit hätte anerkannt werden können (essentielle Merkmale):

- Lösungsmittel ist Eisessig;
- als Chlorierungsmittel wird Chlorgas verwendet, das bei 20 bis 25°C eingeleitet wird;
- die Reaktionstemperatur liegt zwischen 0 °C und 50 °C;
- Spülung mit N₂ bei Raumtemperatur;
- Gießen auf eiskalte wässrige Lösung von NaOH.

3.7 Die von den Ansprüchen 9 und 10 umfaßte weitere Verfahrensstufe, die zu den Verbindungen (IV) führt, ist aus D2, Beispiel A2, bekannt; in der Kombination der beiden Verfahrensstufen an sich kann auch keine erfinderische Tätigkeit gesehen werden, **so daß auch die Ansprüche 9 und 10 nicht auf erfinderischer Tätigkeit**

beruhen. Sie wären jedoch als erfinderisch anzusehen, wenn Anspruch 1 als erfinderisch angesehen werden könnte.

3.8 Eine weitere Anmerkung sei erlaubt: Auch die Breite der Ansprüche ist im Zusammenhang mit erfinderischer Tätigkeit zu sehen. Die Breite muß dergestalt sein, daß angenommen werden kann, daß alle umfaßten Möglichkeiten die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe tatsächlich lösen. Somit ist auch die Struktur der in Frage kommenden Verbindungen eindeutig zu definieren. Folglich sind die Ausdrücke "substituiert" (ohne weitere Definition, siehe Anspruch 1), "gegebenenfalls substituiert" (Ansprüche 1, 10) zu bemängeln.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Klarheit: Die in Anspruch 9 gebrauchte Formulierung "wobei ... A und R Reste bedeuten, die in Verbindung mit der Restmolekülstruktur der Formel (IV) die chemische Struktur eines herbizid wirksamen Aminotriazins darstellen" ist unklar, da der Fachmann dieser funktionellen Definition nicht unmittelbar entnehmen kann, welche Verbindungen gemeint sind. Andererseits ist ihm nicht zuzumuten, daß er in jedem Zweifelsfall ausprobiert, ob die betreffende Verbindung tatsächlich herbizid wirksam ist. Das von der Anmelderin vorgebrachte Argument, der Fachmann auf dem Gebiet der Pestizide wisse, welche Verbindungen gemeint seien, und im übrigen seien in der Beschreibung diesbezügliche Literaturstellen zitiert, geht am Kern der Sache vorbei, denn die Ansprüche müssen aus sich heraus klar sein. Die fragliche funktionelle Definition hätte daher durch eine strukturelle Definition ersetzt werden sollen (siehe z. B. den letzten Absatz auf Seite 13 der Beschreibung).

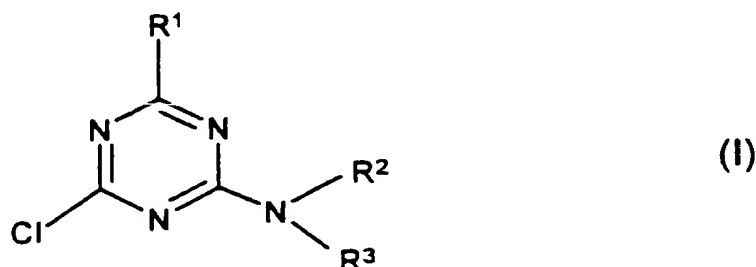


Austauschseife
28.3.2000

GEÄNDERTES BLATT
IPEA/EP 33

30.03.00

zu einer Verbindung der Formel (I) chloriert



und die erhaltene Verbindung der Formel (I) mit einem Amin der Formel (III)



zu dem herbiziden Aminotriazin der Formel (IV) umsetzt,
wobei in den Formeln (I), (II), (III) und (IV) die Reste R^1 , R^2 , R^3 und X gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert sind und A und R Reste bedeuten, die in Verbindung mit der Restmolekülstruktur der Formel (IV) die chemische Struktur eines herbizid wirksamen Aminotriazins darstellen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß A eine (C_1 - C_8)Alkylenkette bedeutet, die in α -Stellung zur Aminogruppe durch einen unsubstituierten oder substituierten Alkylrest und die in ω -Stellung durch einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl-, Aryloxy- oder Heteroaryloxyrest substituiert ist und die weiter unsubstituiert ist oder noch weitere Substituenten aus der Gruppe Halogen, Alkyl, Alkoxy und Hydroxy aufweist und R Wasserstoff oder Alkyl bedeutet.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1998/M 217	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/04581	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 02/07/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/07/1998
Anmelder HOECHST SCHERING AGREVO GMBH ET AL.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM -
Internationales Büro

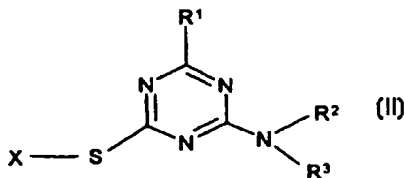
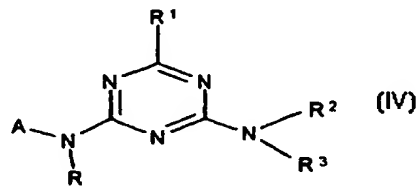
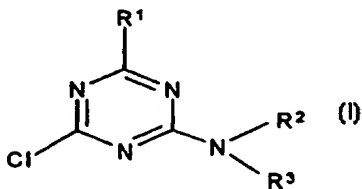


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 251/16, 251/18, A01N 43/68	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/02868 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Januar 2000 (20.01.00)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04581</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Juli 1999 (02.07.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 30 902.3 10. Juli 1998 (10.07.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST SCHERING AGREVO GMBH [DE/DE]; Mirastrasse 54, D-13509 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZINDEL, Jürgen [DE/DE]; Kirchstrasse 68, D-37242 Bad Sooden-Allendorf (DE). HOLLANDER, Jens [DE/DE]; Eichwaldstrasse 10, D-61389 Schmitten (DE). MINN, Klemens [DE/DE]; Rossertstrasse 61, D-65795 Hattersheim (DE). WILLMS, Lothar [DE/DE]; Königsteiner Strasse 50, D-65719 Hofheim (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 2-AMINO-4-CHLORO-1, 3, 5-TRIAZINES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-AMINO-4-CHLOR-1,3,5-TRIAZINEN



(57) Abstract

Compounds of formula (I) or their salts are suitable for producing active agents from the class of aminotriazines of formula (IV), for example herbicide agents. Said compounds of formula (I) are produced by chlorinating compounds of formula (II). R¹, R², R³ and X in said formulae are defined according to Claim 1 and A and R have the meanings required in the active agents being produced. The compounds can then be converted to the active agents with amines of formula A-NH-R.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I) oder deren Salze eignen sich zur Herstellung von Wirkstoffen aus der Klasse der Aminotriazine der Formel (IV), beispielsweise herbizide Wirkstoffe. Die Verbindungen der Formel (I) lassen sich durch Chlorierung von Verbindungen der Formel (II) herstellen, wobei in den Formeln R^1 , R^2 , R^3 und X gemäß Anspruch 1 definiert sind und A und R die in den herzustellenden Wirkstoffen erforderliche Bedeutung haben, und mit Aminen der Formel $A-NH-R$ zu den Wirkstoffen umsetzen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-1,3,5-triazinen

Die Erfindung betrifft das technische Gebiet der chemische Synthese von biologisch aktiven Verbindungen, vorzugsweise der Verfahren zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln und Zwischenprodukten zu diesen Verfahren.

Es ist bekannt, daß 2-Amino-4-chlor-1,3,5-triazine, die in Position 6 am Triazinring mit organischen Resten substituiert sind, zur Herstellung biologisch aktiver Aminotriazine, beispielsweise herbizider Aminotriazine eingesetzt werden können, wobei das Chloratom durch einen N-substituierten Aminorest ausgetauscht wird; vgl. WO-A-90/09378, WO-A-96/25404, WO-A-97/00254, WO-A-97/08156, WO-A-97/19936, WO-A-97/29095, WO-A-97/31904, WO-A-97/35481, WO-A-98/10654, WO-A-98/15536, WO-A-98/15537, WO-A-98/15538, WO-A-98/15539; weiterhin wurden Aminotriazine in der Internationalen Anmeldung Nr. PCT/EP98/00283 und der deutschen Patentanmeldung Nr. 19826670.7 vorgeschlagen.

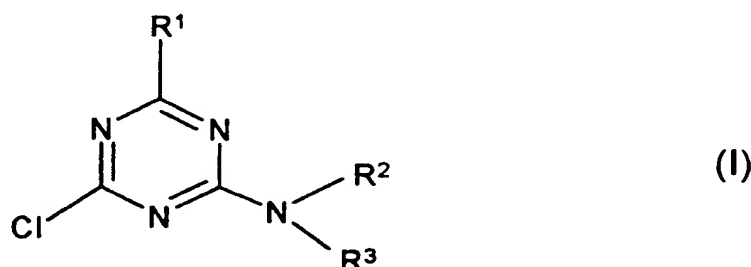
Die substituierten 2-Amino-4-chlor-1,3,5-triazine sind gemäß einem bekannten Verfahren aus den entsprechend substituierten 2,4-Dichlor-1,3,5-triazinen und Ammoniak bzw. Aminen zugänglich [J. Med. Chem. 12 (1969) 41, J. Am. Chem. Soc. 82 (1960) 3760]. Die dafür als Ausgangsverbindungen eingesetzten 6-substituierten 2,4-Dichlor-1,3,5-triazine können beispielsweise aus Cyanurchlorid und Grignard-Verbindungen, welche entsprechend dem organischen Rest in Position 6 am Triazinring substituiert sind, hergestellt werden [Helv. Chim. Acta 33 (1950) 1368]. Alternativ können sie aus Trichlormethylisocyaniddichlorid und Amidinen, welche entsprechend dem organischen Rest in Position 6 am Triazinring substituiert sind, synthetisiert werden (vgl. DE-A-1178437).

Nachteile der bekannten Verfahren sind der beschränkte Zugang und dabei besonders die mangelnde Verfügbarkeit der Grignard-Verbindungen für die Herstellung von Triazinen mit Alkylresten an der 6-Position und oft geringe

Ausbeuten bei der Umsetzung der Dichlortriazine mit Ammoniak bzw. Aminen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, 2-Amino-4-chlor-1,3,5-triazine mit gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffresten an der 6-Position auf alternative und vorzugsweise vorteilhafte Weise herzustellen. Dadurch sollen teilweise auch neuartige Triazine der Formel (I) zugänglich gemacht werden.

Ein Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder deren Salzen,

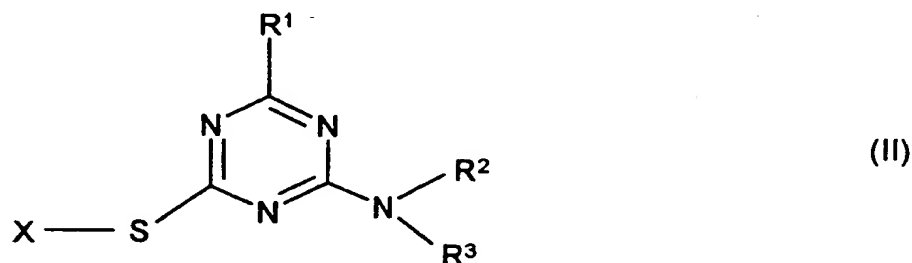


worin

R¹ (C₁-C₈)Alkyl oder (C₃-C₈)Cycloalkyl, wobei jeder der beiden vorstehenden Reste unabhängig voneinander unsubstituiert oder substituiert ist, vorzugsweise unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe, welche aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Thiocyanato, Formyl, (C₁-C₈)Alkoxy, (C₁-C₈)Alkylthio, (C₁-C₈)Alkylsulfinyl, (C₁-C₈)Alkylsulfonyl, [(C₁-C₈)-Alkyl]carbonyl, [(C₁-C₈)Alkoxy]carbonyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkinyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl, Phenyl und im Fall Cycloalkyl auch (C₁-C₈)Alkyl, wobei jeder der letztgenannten 11 Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio und im Fall cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl und (C₁-C₄)Haloalkyl substituiert ist, besteht, substituiert ist, und

R², R³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Formyl oder gegebenenfalls substituiertes (C₁-C₈)Alkyl, (C₁-C₈)Alkylamino, Di[(C₁-

C_8)alkyl]amino, (C_1-C_8) Alkyloxy, Aryl, Aryloxy, (C_3-C_8) Cycloalkyl, $[(C_1-C_8)$ Alkyl]carbonyl, $[(C_1-C_8)$ Alkoxy]carbonyl, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, (C_1-C_8) Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl oder einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclylrest, Heterocyclyloxyrest, Heterocyclylaminorest mit jeweils 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O und S oder R^2 , R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Gruppe NR^2R^3 einen heterocyclischen Rest mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 4 Heteroringatomen, wobei neben dem N-Atom die gegebenenfalls weiteren Heteroringatome aus der Gruppe N, O und S ausgewählt sind und der Heterocyclus gegebenenfalls substituiert ist, bedeuten,
dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Amino-4-thio-1,3,5-triazine der allgemeinen Formel (II),



in der X für Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl, (C_2-C_6) Alkenyl, (C_2-C_6) Alkynyl oder Phenyl, wobei jeder der letztgenannten 4 Reste unsubstituiert oder substituiert ist, oder einen über den Schwefel gebundenen gleichermaßen substituierten 2-Amino-4-thio-1,3,5-triazin-Rest steht,
durch eine Chlorierung in die Verbindung (I) überführt.

Die als Ausgangsstoffe dienenden 2-Amino-4-thio-1,3,5-triazine (II) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden [vgl. DE-A-4139624, Chem. Ber. 100 (1967) 1874-1891, J. Heterocyclic Chem. 27 (1990) 1565-1568, J. Heterocyclic Chem. 23 (1986) 1709-1714].

Für das erfindungsgemäße Verfahren benötigt man ein Chlorierungsmittel, beispielsweise Chlor, Salze der Hypochlorigen Säure, Phosphorpentachlorid,

Phosphorylchlorid (=Phosphoroxychlorid, Phosphoroxidchlorid) oder Thionylchlorid, vorzugsweise Chlor.

Das Chlorierungsmittel wird beispielsweise in Mengen von 1 bis 100 Äquivalenten bezogen auf die Verbindung der Formel (II), vorzugsweise 1 bis 10 Äquivalenten, insbesondere äquimolar bis zu einem Überschuß, bei der eine Umsetzung der Verbindung der Formel (II) möglich wird, eingesetzt. Als Äquivalent wird dabei die Menge des Chlorierungsmittels bezeichnet, die für die Umsetzung der Verbindung (II) nach der Stoichiometrie der Reaktion erforderlich ist.

Die Chlorierung kann im Prinzip ohne zusätzliches Lösungs- und/oder Verdünnungsmittel (nachstehend gemeinsam: Lösungsmittel) oder meist zweckmäßig in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Als Lösungsmittel kommen vorzugsweise organische Lösungsmittel in Frage, welche für das Chlorierungsmittel und für die Verbindungen der Formeln (II) und (I) unter den Reaktionsbedingungen weitgehend inert sind. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise:

1. Vorwiegend aprotische organische Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind, beispielsweise

- aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Mineralöle, Petrolether, Cyclohexan bzw. Toluol, Xylol, Naphthalinderivate, ®Solvesso 200 (hochsiedendes Aromatengemisch);
- halogenierte aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Dichlorethan, Chloroform bzw. Chlorbenzol;
- cyclische oder offenkettige Ether, wie Diethylether, Di-n-propylether, Diisopropylether, Methyl-tert-butylether, Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, Alkylenglykolmonoalkylether und -dialkylether wie z. B. Propylenglykolmonomethylether, Propylenglykolmonoethylether, Ethylenglykolmonomethylether oder -monoethylether, Dimethoxyethan, Diglyme, Triglyme und Tetraglyme;
- Amide, wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid und N-

Methylpyrrolidon;

- Ketone, wie Cyclohexanon, Methylisobutylketon (MIBK);
 - Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril, Butyronitril und Benzonitril;
 - Sulfoxide und Sulfone, wie Dimethylsulfoxid (DMSO) und Sulfolan,
 - Carbonsäureester, wie die Ester von Mono-, Di- und Tricarbonsäuren mit aliphatischen Alkoholen mit 1 bis 10 C-Atomen, beispielsweise Ameisensäureethylester, Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Essigsäure-n-propylester, Essigsäure-i-propylester, Ester der Essigsäure mit n-, i-, sec.- oder tert.-Butanol,
 - Gemische aus zwei oder mehreren der vorstehend genannten Lösungsmittel;
2. Im wesentlichen wasserfreie, vorzugsweise weitgehend wasserfreie, protische Lösungsmittel und deren Gemische oder Gemische mit den obengenannten aprotischen Lösungsmitteln. Beispiele für protische Lösungsmittel sind
- aliphatische Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n- oder i-Propanol, n-, i-, sec.- oder tert.-Butanol, Glykole;
 - Carbonsäuren, z. B. solche mit 1 bis 4 C-Atomen wie Ameisensäure, Essigsäure, n-Propionsäure oder n- und Isobutansäure.

Führt man die Chlorierung von Verbindungen der Formel (II) mit Chlor durch, so sind beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform und konzentrierte Essigsäure, vorzugsweise entsprechende wasserfreie Lösungsmittel wie z.B. Eisessig, als Lösungsmittel besonders geeignet.

Die Umsetzung kann in einem weiten Temperaturbereich, teilweise in Abhängigkeit von Substrat, Chlorierungsmittel und Lösungsmittel, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -40°C und der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels, bevorzugt zwischen -20°C und 100°C, insbesondere zwischen 0°C und 50°C durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur sollte dabei möglichst niedrig eingestellt werden, um Nebenreaktionen zu vermeiden, jedoch so hoch, daß

ine Umsetzung in technisch vertretbaren Reaktionszeiten möglich ist.

Besondere Bedingungen bezüglich des Drucks sind nicht erforderlich; in der Regel ist es möglich oder zweckmäßig, die Chlorierungsreaktion bei Atmosphärendruck vorzunehmen.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches können allgemein übliche Methoden eingesetzt werden. Nach der Reaktion kann man beispielsweise Inertgas, z. B. Stickstoffgas, durch das Gemisch leiten, um überschüssiges Chlorgas zu entfernen, und anschließend das Reaktionsgemisch auf Wasser geben. Das Produkt wird vom Wasser getrennt und getrocknet.

Führt man die Chlorierung in Gegenwart von wassermischbaren Lösungsmitteln wie beispielsweise Carbonsäuren durch, so wird das Reaktionsgemisch vorzugsweise auf eine wässrige Lösung einer Base gegeben. Führt man die Chlorierung in Gegenwart von wasserunmischbaren Lösungsmitteln wie beispielsweise halogenierten Kohlenwasserstoffen durch, so wird das Reaktionsgemisch nach der Chlorierung bevorzugt mit einer in diesem Lösungsmittel nicht löslichen Base versetzt, filtriert und das Produkt vom Lösungsmittel getrennt und getrocknet. Als Basen eignen sich übliche organische und vorzugsweise anorganische Basen und deren wäßrige Lösungen, beispielsweise Hydroxide oder Carbonate von Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen.

Einige Chlorierungen von 2-Amino-4-alkylthio-1,3,5-triazinen sind bereits bekannt, wobei jedoch die Triazine mit aromatischen Resten in Position 6 am Triazinring substituiert sind. So sind Chlorierungen zur Herstellung von 2,4-Dichlor-6-(2-pyridyl)-1,3,5-triazin [Tetrahedron 31 (1975) 1879-1882] oder von 2-Chlor-4,6-bis(2',4'-dimethylphenyl)-1,3,5-triazin [US-A-5084570] aus den entsprechenden Alkylthio-1,3,5-triazinen beschrieben. Die in den bekannten Vorschriften genannten Reaktionsbedingungen für die Chlorierung lassen sich nicht ohne weiteres auf die 2-Amino-4-thio-1,3,5-triazine der Formel (II) mit gegebenenfalls substituierten Alkylresten an der 6-Position übertragen. Im Gegensatz zu aromatischen Resten an

der 6-Position benötigen die erfindungsgemäß eingesetzten Alkylthio-1,3,5-triazine mit gegebenenfalls substituierten aliphatischen Resten an der 6-Position in der Regel mildere Chlorierungsbedingungen. Zusätzlich kann die Aminogruppe an der 2-Position bei Anwendung der bekannten Chlorierungsbedingungen teilweise zu unerwünschten Nebenreaktionen und dadurch zu Ausbeuteverlusten oder geringeren Reinheiten der Produkte führen.

Im Hinblick auf die Verwendung der Verbindungen (I) als Zwischenstufen für die Synthese von Wirkstoffen hat der Rest R^1 vorzugsweise folgende Bedeutung:

- R^1 (C₁-C₆)Alkyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe, welche aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Thiocyanato, Formyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, [(C₁-C₄)Alkyl]carbonyl, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Alkynyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Phenyl, wobei jeder der letztgenannten 10 Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio und im Fall cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl und (C₁-C₄)Haloalkyl substituiert ist, besteht, substituiert ist.
- R^1 ist vorzugsweise auch (C₃-C₆)Cycloalkyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe, welche aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Thiocyanato, Formyl, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, [(C₁-C₄)Alkyl]carbonyl, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Alkynyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Phenyl, wobei jeder der letztgenannten 11 Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio und im Fall cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl und (C₁-C₄)Haloalkyl substituiert ist, besteht, substituiert ist.
- R^1 ist besonders bevorzugt (C₁-C₆)Alkyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy und Cyclopropyl substituiert ist.

R^1 ist besonders bevorzugt auch (C_3-C_8) -Cycloalkyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, (C_1-C_4) Alkoxy, vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, (C_1-C_4) Alkyl, vorzugsweise Methyl und Ethyl, und (C_1-C_4) Haloalkyl, vorzugsweise CF_3 , substituiert ist.

R^2, R^3 sind vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Amino, (C_1-C_6) Alkyl, (C_1-C_4) Alkylamino, Di $[(C_1-C_4)$ alkyl]amino, (C_1-C_4) Alkyloxy, (C_3-C_6) Cycloalkyl, (C_1-C_4) Alkyl]carbonyl, $[(C_1-C_4)$ Alkoxy]carbonyl, Phenylcarbonyl, Phenoxy carbonyl, (C_1-C_4) Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl oder einen Heterocyclylrest mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O und S, wobei Phenyl in den vorgenannten Resten oder der Heterocyclylrest unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, (C_1-C_4) Alkoxy, vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, (C_1-C_4) Alkyl, vorzugsweise Methyl und Ethyl, und (C_1-C_4) Haloalkyl, vorzugsweise CF_3 , substituiert ist, oder

R^2, R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Gruppe NR^2R^3 einen heterocyclischen Rest mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroringatomen, wobei neben dem N-Atom die gegebenenfalls weiteren Heteroringatome aus der Gruppe N, O und S ausgewählt sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, (C_1-C_4) Alkoxy, vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, (C_1-C_4) Alkyl, vorzugsweise Methyl und Ethyl, und (C_1-C_4) Haloalkyl, vorzugsweise CF_3 , substituiert ist.

Die Reste R^2, R^3 sind jeweils unabhängig voneinander bevorzugt Wasserstoff, Amino, Methyl, Ethyl, Acetyl.

Die Verbindungen der Formel (I) können durch Anlagerung einer geeigneten anorganischen oder organischen Säure, wie beispielsweise HCl, HBr, H₂SO₄ oder HNO₃, aber auch Oxalsäure oder Sulfonsäuren an eine basische Gruppe, wie z.B. Amino oder Alkylamino, Salze bilden.

Im Hinblick auf die Verwendung der Verbindungen (II) als Zwischenstufen für die Synthese von Wirkstoffen hat der Rest X beispielsweise folgende Bedeutung:

X steht beispielsweise für Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl oder (C₂-C₆)Alkynyl, wobei jeder der letztgenannten 3 Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe, welche aus Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, [(C₁-C₄)Alkyl]carbonyl, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl und Phenyl, wobei jeder der letztgenannten 10 Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio und im Fall cyclischer Rest auch (C₁-C₄)Alkyl und (C₁-C₄)Haloalkyl substituiert ist, besteht, substituiert ist, oder für Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, [(C₁-C₄)Alkyl]carbonyl, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Alkynyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, wobei jeder der letztgenannten 10 Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio und im Fall cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl und (C₁-C₄)Haloalkyl substituiert ist, substituiert ist, oder für einen über den Schwefel gebundenen gleichermaßen substituierten 2-Amino-4-thio-1,3,5-triazin-Rest,

X steht bevorzugt für (C₁-C₄)Alkyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe, welche aus Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₃-C₆)Cycloalkyl und Phenyl, wobei jeder der letztgenannten 4 Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio und im Fall cyclischer Reste auch (C₁-

C_4)Alkyl und (C_1-C_4) Haloalkyl substituiert ist, besteht, substituiert ist, oder für Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C_1-C_4) Alkyl, (C_1-C_4) Haloalkyl, (C_1-C_4) Alkoxy, (C_1-C_4) Haloalkoxy, (C_1-C_4) Alkylthio und $[(C_1-C_4)$ Alkoxy]carbonyl substituiert ist, oder für einen über den Schwefel gebundenen gleichermaßen substituierten 2-Amino-4-thio-1,3,5-triazin-Rest,

X steht insbesondere für (C_1-C_4) Alkyl, Benzyl oder Phenyl, wobei jeder der letztgenannten beiden Gruppen im Phenylteil unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C_1-C_4) Alkyl, vorzugsweise Methyl, (C_1-C_4) Haloalkyl, vorzugsweise CF_3 oder CCl_3 , (C_1-C_4) Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, (C_1-C_4) Haloalkoxy, vorzugsweise $OCHF_2$, und (C_1-C_4) Alkylthio substituiert ist.

In den obengenannten allgemeinen Formeln können die Reste Alkyl, Alkoxy, Haloalkyl, Haloalkoxy, Alkylamino und Alkylthio sowie die entsprechenden ungesättigten und/oder substituierten Reste im Kohlenstoffgerüst jeweils geradkettig oder verzweigt sein. Wenn nicht speziell angegeben, sind bei diesen Resten die niederen Kohlenstoffgerüste, z.B. mit 1 bis 6 C-Atomen bzw. bei ungesättigten Gruppen mit 2 bis 6 C-Atomen, bevorzugt. Alkylreste, auch in den zusammengesetzten Bedeutungen wie Alkoxy, Haloalkyl usw., bedeuten z.B. Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, t- oder 2-Butyl, Pentyle, Hexyle, wie n-Hexyl, i-Hexyl und 1,3-Dimethylbutyl, Heptyle, wie n-Heptyl, 1-Methylhexyl und 1,4-Dimethylpentyl; Alkenyl- und Alkynylreste haben die Bedeutung der den Alkylresten entsprechenden möglichen ungesättigten Reste; Alkenyl bedeutet z.B. Allyl, 1-Methylprop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, But-2-en-1-yl, But-3-en-1-yl, 1-Methyl-but-3-en-1-yl und 1-Methyl-but-2-en-1-yl; Alkynyl bedeutet z.B. Propargyl, But-2-in-1-yl, But-3-in-1-yl, 1-Methyl-but-3-in-1-yl.

Cycloalkyl bedeutet ein carbocyclisches, gesättigtes Ringsystem mit vorzugsweise 3-8 C-Atomen, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Halogen bedeutet beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Haloalkyl, -alkenyl und -alkinyl bedeuten durch Halogen, vorzugsweise durch Fluor, Chlor und/oder Brom, insbesondere durch Fluor und/oder Chlor, teilweise oder vollständig substituiertes Alkyl, Alkenyl bzw. Alkinyl, z.B. Monohaloalkyl (= Monohalogenalkyl), Perhaloalkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3CF_2 , CH_2FCHCl , CCl_3 , CHCl_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; Haloalkoxy ist z.B. OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{O}$, OCH_2CF_3 und $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; entsprechendes gilt für Haloalkenyl und andere durch Halogen substituierte Reste.

Aryl bedeutet ein mono-, bi- oder polycyclisches aromatisches System, beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indenyl, Indanyl, Pentalenyl, Fluorenyl und ähnliches, vorzugsweise Phenyl.

Ein heterocyclischer Rest oder Ring (Heterocyclyl) kann gesättigt, ungesättigt oder heteroaromatisch sein; er enthält vorzugsweise ein oder mehrere, insbesondere 1, 2 oder 3 Heteroatome im heterocyclischen Ring, vorzugsweise aus der Gruppe N, O, und S; vorzugsweise ist er ein aliphatischer Heterocyclylrest mit 3 bis 7 Ringatomen oder ein heteroaromatischer Rest mit 5 oder 6 Ringatomen. Der heterocyclische Rest kann z.B. ein heteroaromatischer Rest oder Ring (Heteroaryl) sein, wie z.B. ein mono-, bi- oder polycyclisches aromatisches System, in dem mindestens 1 Ring ein oder mehrere Heteroatome enthält, beispielsweise Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Thienyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl und Imidazolyl, oder ist ein partiell oder vollständig hydrierter Rest wie Oxiranyl, Pyrrolidyl, Piperidyl, Piperazinyl, Dioxolanyl, Oxazolinyl, Isoxazolinyl, Oxazolidinyl, Isoxazolidinyl, Morpholinyl, Tetrahydrofuryl. Als Substituenten für einen substituierten heterocyclischen Rest kommen die weiter unten genannten Substituenten in Frage, zusätzlich auch Oxo. Die Oxogruppe kann auch an den Heteroringatomen, die in verschiedenen Oxidationsstufen existieren können, z.B. bei N und S, auftreten.

Substituierte Reste, wie ein substituiertes Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Aryl-, Phenyl-,

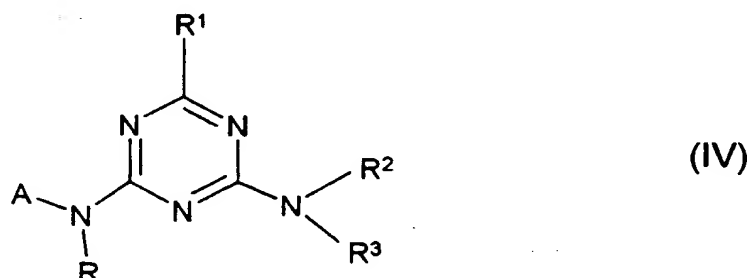
Benzyl-, Heterocyclyl- und Heteroarylrest, bedeuten beispielsweise einen vom unsubstituierten Grundkörper abgeleiteten substituierten Rest, wobei die Substituenten beispielsweise einen oder mehrere, vorzugsweise 1, 2 oder 3 Reste aus der Gruppe Halogen, Alkoxy, Haloalkoxy, Alkylthio, Hydroxy, Amino, Nitro, Carboxy, Cyano, Azido, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Formyl, Carbamoyl, Mono- und Dialkylaminocarbonyl, substituiertes Amino, wie Acylamino, Mono- und Dialkylamino, und Alkylsulfinyl, Haloalkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Haloalkylsulfonyl und, im Falle cyclischer Reste, auch Alkyl und Haloalkyl bedeuten; im Begriff "substituierte Reste" wie substituiertes Alkyl etc. sind als Substituenten zusätzlich zu den genannten gesättigten kohlenwasserstoffhaltigen Resten entsprechende ungesättigte aliphatische und aromatische Reste, wie gegebenenfalls substituiertes Alkenyl, Alkynyl, Alkenyloxy, Alkynyloxy, Phenyl, Phenoxy etc. eingeschlossen. Bei Resten mit C-Atomen sind solche mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere 1 oder 2 C-Atomen, bevorzugt. Bevorzugt sind in der Regel Substituenten aus der Gruppe Halogen, z.B. Fluor und Chlor, (C₁-C₄)Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₁-C₄)Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, Nitro und Cyano. Besonders bevorzugt sind dabei die Substituenten Methyl, Methoxy und Chlor.

Von den Formeln (I) und (II) sind auch alle Stereoisomeren umfaßt. Solche Verbindungen enthalten ein oder mehrere asymmetrische C-Atome oder auch Doppelbindungen, die in den allgemeinen Formeln nicht gesondert angegeben sind. Die durch ihre spezifische Raumform definierten möglichen Stereoisomeren, wie Enantiomere, Diastereomere, Z- und E-Isomere können nach üblichen Methoden aus Gemischen der Stereoisomeren erhalten oder auch durch stereoselektive Reaktionen in Kombination mit dem Einsatz von stereochemisch reinen Ausgangsstoffen hergestellt werden.

Vorzugsweise werden die Verbindungen (I) unter Austausch des Chloratoms mit Aminen der Formel (III)



zu herbiziden Aminotriazinen der Formel (IV) umgesetzt,



wobei in den Formeln (III) und (IV) die Reste R^1 , R^2 , R^3 wie in Formel (I) definiert sind und A und R Reste bedeuten, die in Verbindung mit der Restmolekülstruktur der Formel (IV) die chemische Struktur eines herbizid wirksamen Aminotriazins darstellen.

Die herbiziden Aminotriazine sind dabei vorzugsweise die aus den bereits anfangs genannten Druckschriften WO-A-90/09378, WO-A-96/25404, WO-A-97/00254, WO-A-97/08156, WO-A-97/19936, WO-A-97/29095, WO-A-97/31904, WO-A-97/35481, WO-A-98/10654, WO-A-98/15536, WO-A-98/15537, WO-A-98/15538, WO-A-98/15539, der Internationalen Anmeldung Nr. PCT/EP98/00283 und der deutschen Patentanmeldung Nr. 19826670.7, wobei jedoch die Reste R^1 , R^2 und R^3 gemäß dem obengenannten erfindungsgemäßen Verfahren definiert sind. Auf die Definition der herbiziden Aminotriazine aus den Druckschriften wird hierbei spezifisch Bezug genommen; sie sind damit Bestandteil der vorliegenden Beschreibung.

In Formel (IV) ist der Rest A vorzugsweise eine (C_1 - C_6)Alkylenkette, die in α -Stellung zur Aminogruppe durch einen unsubstituierten oder substituierten Alkylrest und die in ω -Stellung durch einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl-, Aryloxy- oder Heteroaryloxyrest substituiert ist und die noch weitere Substituenten aus der Gruppe Halogen, Alkyl, Alkoxy und Hydroxy aufweisen kann.

R ist vorzugsweise H oder Alkyl wie (C₁-C₄)Alkyl, insbesondere H.

Besonders bevorzugt sind die in den genannten Druckschriften aufgeführten bevorzugten herbiziden Aminotriazine, insbesondere die Verbindungen, welche jeweils spezifisch definiert sind, wie die Herstellungsbeispiele und die individuell definierten Tabellenbeispiele, soweit die den Resten R¹, R² und R³ in Formel (IV) entsprechenden Reste im Rahmen der vorliegenden Erfindung definiert sind.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch ein Verfahren zur Herstellung von herbiziden Aminotriazinen der Formel (IV), dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst eine Verbindung der Formel (I) erfindungsgemäß herstellt und dann mit einem Amin der Formel (III) zur Verbindung der Formel (IV) umsetzt.

Reaktionsbedingungen für die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (I) und (III) sind aus den zu den herbiziden Aminotriazinen (IV) genannten Druckschriften und der dort zitierten Literatur prinzipiell bekannt oder können analog den fachmännisch geläufigen Standardreaktionen für die Reaktion von heteroaromatischen Chlorverbindungen mit Aminen durchgeführt werden..

Gegenstand der Erfindung ist allgemein auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) oder deren Salzen, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen (I) erhalten worden sind, zur Herstellung von biologisch aktiven Wirkstoffen aus der chemischen Klasse der Aminotriazine, vorzugsweise der herbiziden Aminotriazine.

In den folgenden Beispielen beziehen sich Mengenangaben auf das Gewicht, sofern nichts anderes speziell definiert ist. Für Maßeinheiten und physikalische Größen werden übliche Abkürzungen verwendet, beispielsweise

h = Stunde(n), Smp. = Schmelzpunkt, l = Liter, g = Gramm, min = Minute(n),
i. Vak. = "im Vakuum" = unter reduziertem Druck

Beispiele:

a) 2-Amino-4-methylthio-6-(1-fluor-isopropyl)-1,3,5-triazin

In eine Lösung von 245 g S-Methyl-guanyl-isothioharnstoff-methylsulfat und 250 g Natriumsulfat in 1 Liter wasserfreiem N-Methylpyrrolidon tropfte man bei ca. 20°C gleichzeitig 125 g 2-Fluor-isobuttersäurechlorid und 300 ml Triethylamin zu (0,5 h). Nach 3 h Rühren bei 50°C gab man das abgekühlte Reaktionsgemisch auf 5 Liter Wasser. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt und in Heptan ausgerührt. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man 150 g (75 %) 2-Amino-4-methylthio-6-(1-fluorisopropyl)-1,3,5-triazin als weißes Pulver (Smp. 155°C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,7$ (d, 6H), 2,5 (s, 3H), 5,7 (s br., 1H), 6,9 (s br., 1H).

b) 2-Amino-4-chlor-6-(1-fluorisopropyl)-1,3,5-triazin (Tabelle 1, Bsp. 25)

In eine Suspension von 150 g 2-Amino-4-methylthio-6-(1-fluorisopropyl)-1,3,5-triazin in 1 Liter Eisessig leitete man bei 20 bis 25°C Chlorgas ein (15 min). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei ca. 20°C gerührt, 1 h bei Raumtemperatur mit Stickstoffgas gespült, auf 5 Liter eiskalte wässrige Lösung von 350 g Natriumhydroxid gegeben und 5 min gerührt. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man 110 g (80 %) 2-Amino-4-chlor-6-(1-fluor-isopropyl)-1,3,5-triazin als weißes Pulver (Smp. 185°C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,7$ (d, 6H), 6,2 (s br., 1H), 6,9 (s br., 1H).

c) 2-Amino-4-chlor-6-(1-fluorethyl)-1,3,5-triazin (Tabelle 1, Bsp. 21)

Zu einer Suspension von 38 g 2-Amino-4-methylthio-6-(1-fluorethyl)-1,3,5-triazin in 0,25 l Eisessig leitete man bei 20 bis 25 °C Chlorgas ein (15 min).

Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei ca. 20°C gerührt, 1 h bei Raumtemperatur mit Stickstoffgas gespült, auf 1,25 l eiskalte wässrige Lösung von 87 g Natriumhydroxid gegeben und 5 min gerührt. Nach Extraktion mit Essigester wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Rühren in Heptan gereinigt. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man 25 g (70 %) 2-Amino-4-chlor-6-(1-fluorethyl)-1,3,5-triazin als weißes Pulver (Smp. 131 °C); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,7 (dd, 3 H), 5,4 (dq, 1 H), 6,1 (s br., 1 H), 6,7 (s br., 1H).

d) 2-Amino-4-chlor-6-trifluormethyl-1,3,5-triazin (Tabelle 1, Bsp. 15)

In eine Lösung von 21 g 2-Amino-4-methylthio-6-trifluormethyl-1,3,5-triazin in 0,2 l Eisessig leitete man bei 20 bis 25 °C Chlorgas ein (15 min). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei ca. 20°C gerührt, 1 h bei Raumtemperatur mit Stickstoffgas gespült, auf 1 l eiskalte wässrige Lösung von 70 g Natriumhydroxid gegeben und 5 min gerührt. Nach Extraktion mit Essigester wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Rühren in Heptan gereinigt. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man 12 g (60 %) 2-Amino-4-chlor-6-trifluormethyl-1,3,5-triazin als weißes Pulver (Smp. 109°C); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,4 (s br., 2H).

e) 2-Amino-4-chlor-6-(1-chlor-isopropyl)-1,3,5-triazin (Tabelle 1, Bsp. 32)

In eine Suspension von 110 g 2-Amino-4-methylthio-6-(1-chlor-isopropyl)-1,3,5-triazin in 0,75 l Eisessig leitete man bei 20 bis 25 °C Chlorgas ein (30 min). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei ca. 20°C gerührt, 1 h bei

Raumtemperatur mit Stickstoffgas gespült, auf 3,75 l iskalte wässrige Lösung von 260 g Natriumhydroxid gegeben und 5 min gerührt. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man 83 g (80 %) 2-Amino-4-chlor-6-(1-chlor-isopropyl)-1,3,5-triazin als weißes Pulver (Smp. 110 °C);
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,9 (s, 6 H), 6,0 (s br., 2 H)

- f) Vergleichsbeispiel analog Chlorierung aus US-A-5,084,570 [Bedingungen für durch (Het)aryl substituierte 2-Amino-4-alkylthio-1,3,5-triazine]

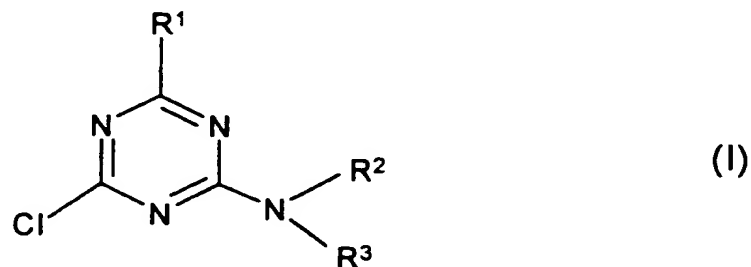
In eine Lösung von 5 g 2-Amino-4-methylthio-6-(1-chlor-isopropyl)-1,3,5-triazin in 0.1 l Trichlormethan (oder Tetrachlormethan) leitete man bei 35 bis 40 °C Chlorgas ein (15 min). Bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 10 g Kaliumcarbonat versetzt, 5 min gerührt, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhielt ein Produktgemisch, in dem etwa 0,5 g (10 %) 2-Amino-4-chlor-6-(1-chlor-isopropyl)-1,3,5-triazin vorliegen (Nachweis durch HPLC-Vergleich mit 100% Produkt).

In der folgenden Tabelle sind die obengenannten erfindungsgemäßen Beispiele neben weiteren Beispielen aufgeführt, die in analoger Weise erhalten werden. Die Chlorierungsprodukte der Formel (I) werden in der Regel in Ausbeuten von 60 bis 95 % d. Th. erhalten.

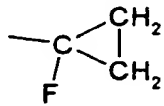
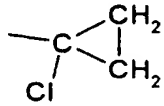
In der nachfolgenden Tabelle 1 werden folgende Abkürzungen verwendet:

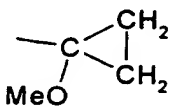
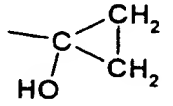
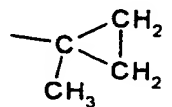
Me	=	Methyl
c-Pr	=	Cyclopropyl
c-Bu	=	Cyclobutyl; n-Bu = n-Butyl
c-Pe	=	Cyclopentyl
Ac	=	Acetyl

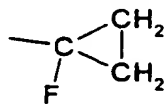
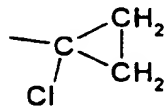
Tabelle 1: Verbindungen der Formel (I)

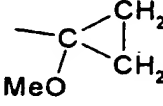
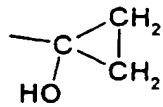
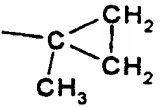


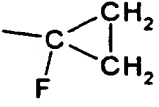
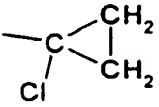
Nr.	R ¹	R ²	R ³
1	CH ₃	H	H
2	C ₂ H ₅	H	H
3	C ₃ H ₇	H	H
4	CH(CH ₃) ₂	H	H
5	c-Pr	H	H
6	n-C ₄ H ₉	H	H
7	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	H	H
8	c-Bu	H	H
9	n-C ₅ H ₁₁	H	H
10	c-Pe	H	H
11	CH ₂ -c-Pr	H	H
12		H	H
13	CH ₂ F	H	H
14	CHF ₂	H	H
15	CF ₃	H	H
16	CH ₂ Cl	H	H
17	CHCl ₂	H	H
18	CCl ₃	H	H

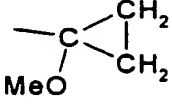
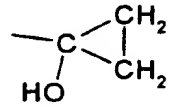
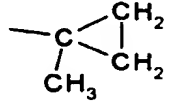
Nr.	R ¹	R ²	R ³
19	CCIF ₂	H	H
20	CFCI ₂	H	H
21	CHFCH ₃	H	H
22	CF ₂ CH ₃	H	H
23	CF ₂ CF ₂ H	H	H
24	CF ₂ CF ₃	H	H
25	CF(CH ₃) ₂	H	H
26	CH(CF ₃)CH ₃	H	H
27	CF(CF ₃)CH ₃	H	H
28	CH(CF ₃) ₂	H	H
29	CF(CF ₃) ₂	H	H
30	CHClCH ₃	H	H
31	CCl ₂ CH ₃	H	H
32	CCl(CH ₃) ₂	H	H
33	CFCl-CH ₃	H	H
34		H	H
35		H	H
36	CH ₂ OCH ₃	H	H
37	CH(CH ₃)OCH ₃	H	H
38	C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	H
39	C ₂ H ₅ OCH ₃	H	H
40	CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	H	H

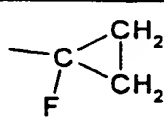
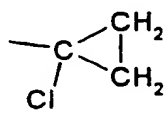
Nr.	R ¹	R ²	R ³
41		H	H
42	CH ₂ OH	H	H
43	CH(CH ₃)OH	H	H
44	C(CH ₃) ₂ OH	H	H
45	C ₂ H ₅ OH	H	H
46	CH(CH ₃)CH ₂ OH	H	H
47		H	H
48	CH ₃	Me	H
49	C ₂ H ₅	Me	H
50	C ₃ H ₇	Me	H
51	CH(CH ₃) ₂	Me	H
52	c-Pr	Me	H
53	n-C ₄ H ₉	Me	H
54	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	Me	H
55	c-Bu	Me	H
56	n-C ₅ H ₁₁	Me	H
57	c-Pe	Me	H
58	CH ₂ -c-Pr	Me	H
59		Me	H
60	CH ₂ F	Me	H
61	CHF ₂	Me	H
62	CF ₃	Me	H

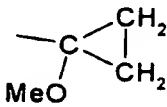
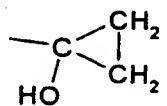
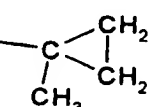
Nr.	R ¹	R ²	R ³
63	CH ₂ Cl	Me	H
64	CHCl ₂	Me	H
65	CCl ₃	Me	H
66	CClF ₂	Me	H
67	CFCI ₂	Me	H
68	CHFCH ₃	Me	H
69	CF ₂ CH ₃	Me	H
70	CF ₂ CF ₂ H	Me	H
71	CF ₂ CF ₃	Me	H
72	CF(CH ₃) ₂	Me	H
73	CH(CF ₃)CH ₃	Me	H
74	CF(CF ₃)CH ₃	Me	H
75	CH(CF ₃) ₂	Me	H
76	CF(CF ₃) ₂	Me	H
77	CHClCH ₃	Me	H
78	CCl ₂ CH ₃	Me	H
79	CCl(CH ₃) ₂	Me	H
80	CFCI-CH ₃	Me	H
81		Me	H
82		Me	H
83	CH ₂ OCH ₃	Me	H
84	CH(CH ₃)OCH ₃	Me	H
85	C(CH ₃) ₂ OCH ₃	Me	H
86	C ₂ H ₅ OCH ₃	Me	H

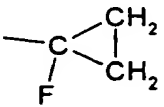
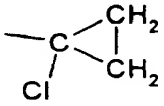
Nr.	R ¹	R ²	R ³
87	CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	Me	H
88		Me	H
89	CH ₂ OH	Me	H
90	CH(CH ₃)OH	Me	H
91	C(CH ₃) ₂ OH	Me	H
92	C ₂ H ₅ OH	Me	H
93	CH(CH ₃)CH ₂ OH	Me	H
94		Me	H
95	CH ₃	Me	Me
96	C ₂ H ₅	Me	Me
97	C ₃ H ₇	Me	Me
98	CH(CH ₃) ₂	Me	Me
99	c-Pr	Me	Me
100	n-C ₄ H ₉	Me	Me
101	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	Me	Me
102	c-Bu	Me	Me
103	n-C ₅ H ₁₁	Me	Me
104	c-Pe	Me	Me
105	CH ₂ -c-Pr	Me	Me
106		Me	Me
107	CH ₂ F	Me	Me
108	CHF ₂	Me	Me

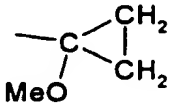
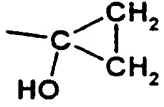
Nr.	R ¹	R ²	R ³
109	CF ₃	Me	Me
110	CH ₂ Cl	Me	Me
111	CHCl ₂	Me	Me
112	CCl ₃	Me	Me
113	CClF ₂	Me	Me
114	CFCI ₂	Me	Me
115	CHFCH ₃	Me	Me
116	CF ₂ CH ₃	Me	Me
117	CF ₂ CF ₂ H	Me	Me
118	CF ₂ CF ₃	Me	Me
119	CF(CH ₃) ₂	Me	Me
120	CH(CF ₃)CH ₃	Me	Me
121	CF(CF ₃)CH ₃	Me	Me
122	CH(CF ₃) ₂	Me	Me
123	CF(CF ₃) ₂	Me	Me
124	CHClCH ₃	Me	Me
125	CCl ₂ CH ₃	Me	Me
126	CCl(CH ₃) ₂	Me	Me
127	CFCI-CH ₃	Me	Me
128		Me	Me
129		Me	Me
130	CH ₂ OCH ₃	Me	Me
131	CH(CH ₃)OCH ₃	Me	Me
132	C(CH ₃) ₂ OCH ₃	Me	Me

Nr.	R ¹	R ²	R ³
133	C ₂ H ₅ OCH ₃	Me	Me
134	CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	Me	Me
135		Me	Me
136	CH ₂ OH	Me	Me
137	CH(CH ₃)OH	Me	Me
138	C(CH ₃) ₂ OH	Me	Me
139	C ₂ H ₅ OH	Me	Me
140	CH(CH ₃)CH ₂ OH	Me	Me
141		Me	Me
142	CH ₃	Ac	H
143	C ₂ H ₅	Ac	H
144	C ₃ H ₇	Ac	H
145	CH(CH ₃) ₂	Ac	H
146	c-Pr	Ac	H
147	n-C ₄ H ₉	Ac	H
148	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	Ac	H
149	c-Bu	Ac	H
150	n-C ₅ H ₁₁	Ac	H
151	c-Pe	Ac	H
152	CH ₂ -c-Pr	Ac	H
153		Ac	H
154	CH ₂ F	Ac	H

Nr.	R ¹	R ²	R ³
155	CHF ₂	Ac	H
156	CF ₃	Ac	H
157	CH ₂ Cl	Ac	H
158	CHCl ₂	Ac	H
159	CCl ₃	Ac	H
160	CClF ₂	Ac	H
161	CFCl ₂	Ac	H
162	CHFCH ₃	Ac	H
163	CF ₂ CH ₃	Ac	H
164	CF ₂ CF ₂ H	Ac	H
165	CF ₂ CF ₃	Ac	H
166	CF(CH ₃) ₂	Ac	H
167	CH(CF ₃)CH ₃	Ac	H
168	CF(CF ₃)CH ₃	Ac	H
169	CH(CF ₃) ₂	Ac	H
170	CF(CF ₃) ₂	Ac	H
171	CHClCH ₃	Ac	H
172	CCl ₂ CH ₃	Ac	H
173	CCl(CH ₃) ₂	Ac	H
174	CFCl-CH ₃	Ac	H
175		Ac	H
176		Ac	H
177	CH ₂ OCH ₃	Ac	H
178	CH(CH ₃)OCH ₃	Ac	H

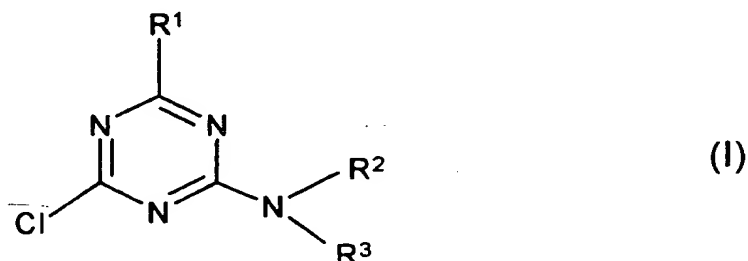
Nr.	R ¹	R ²	R ³
179	C(CH ₃) ₂ OCH ₃	Ac	H
180	C ₂ H ₅ OCH ₃	Ac	H
181	CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	Ac	H
182		Ac	H
183	CH ₂ OH	Ac	H
184	CH(CH ₃)OH	Ac	H
185	C(CH ₃) ₂ OH	Ac	H
186	C ₂ H ₅ OH	Ac	H
187	CH(CH ₃)CH ₂ OH	Ac	H
188		Ac	H
189	CH ₃	NH ₂	H
190	C ₂ H ₅	NH ₂	H
191	C ₃ H ₇	NH ₂	H
192	CH(CH ₃) ₂	NH ₂	H
193	c-Pr	NH ₂	H
194	n-C ₄ H ₉	NH ₂	H
195	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	NH ₂	H
196	c-Bu	NH ₂	H
197	n-C ₅ H ₁₁	NH ₂	H
198	c-Pe	NH ₂	H
199	CH ₂ -c-Pr	NH ₂	H
200		NH ₂	H

Nr.	R ¹	R ²	R ³
201	CH ₂ F	NH ₂	H
202	CHF ₂	NH ₂	H
203	CF ₃	NH ₂	H
204	CH ₂ Cl	NH ₂	H
205	CHCl ₂	NH ₂	H
206	CCl ₃	NH ₂	H
207	CClF ₂	NH ₂	H
208	CFCl ₂	NH ₂	H
209	CHFCH ₃	NH ₂	H
210	CF ₂ CH ₃	NH ₂	H
211	CF ₂ CF ₂ H	NH ₂	H
212	CF ₂ CF ₃	NH ₂	H
213	CF(CH ₃) ₂	NH ₂	H
214	CH(CF ₃)CH ₃	NH ₂	H
215	CF(CF ₃)CH ₃	NH ₂	H
216	CH(CF ₃) ₂	NH ₂	H
217	CF(CF ₃) ₂	NH ₂	H
218	CHClCH ₃	NH ₂	H
219	CCl ₂ CH ₃	NH ₂	H
220	CCl(CH ₃) ₂	NH ₂	H
221	CFCl-CH ₃	NH ₂	H
222		NH ₂	H
223		NH ₂	H
224	CH ₂ OCH ₃	NH ₂	H

Nr.	R ¹	R ²	R ³
225	CH(CH ₃)OCH ₃	NH ₂	H
226	C(CH ₃) ₂ OCH ₃	NH ₂	H
227	C ₂ H ₅ OCH ₃	NH ₂	H
228	CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	NH ₂	H
229		NH ₂	H
230	CH ₂ OH	NH ₂	H
231	CH(CH ₃)OH	NH ₂	H
232	C(CH ₃) ₂ OH	NH ₂	H
233	C ₂ H ₅ OH	NH ₂	H
234	CH(CH ₃)CH ₂ OH	NH ₂	H
235		NH ₂	H

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder deren Salzen,

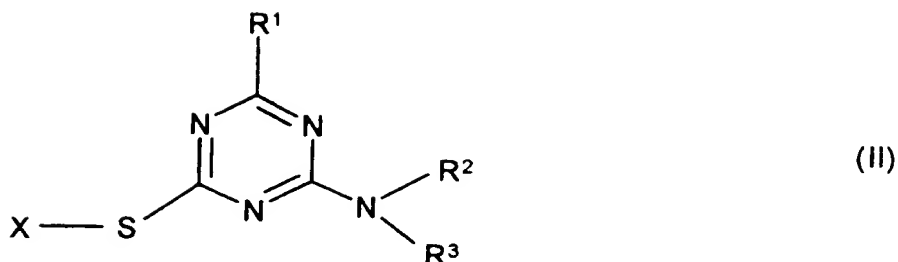


worin

R¹ (C₁-C₈)Alkyl oder (C₃-C₈)Cycloalkyl, wobei jeder der beiden vorstehenden Reste unabhängig voneinander unsubstituiert oder substituiert ist, und

R², R³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Formyl oder gegebenenfalls substituiertes (C₁-C₈)Alkyl, (C₁-C₈)Alkylamino, Di[(C₁-C₈)alkyl]amino, (C₁-C₈)Alkyloxy, Aryl, Aryloxy, (C₃-C₈)Cycloalkyl, [(C₁-C₈)Alkyl]carbonyl, [(C₁-C₈)Alkoxy]carbonyl, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, (C₁-C₈)Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl oder einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclylrest, Heterocycliloxyrest, Heterocyclylaminorest mit jeweils 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O und S oder R², R³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Gruppe NR²R³ einen heterocyclischen Rest mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 4 Heteroringatomen, wobei neben dem N-Atom die gegebenenfalls weiteren Heteroringatome aus der Gruppe N, O und S ausgewählt sind und der Heterocyclus gegebenenfalls substituiert ist, bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Amino-4-thio-1,3,5-triazine der allgemeinen Formel (II),



in der X für Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl oder Phenyl, wobei jeder der letztgenannten 4 Reste unsubstituiert oder substituiert ist, oder einen über den Schwefel gebundenen gleichermaßen substituierten 2-Amino-4-thio-1,3,5-triazin-Rest steht,

durch eine Chlorierung in die Verbindung der Formel (I) überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
R¹ (C₁-C₈)Alkyl oder (C₃-C₈)Cycloalkyl, wobei jeder der beiden vorstehenden Reste unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe, welche aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Thiocyanato, Formyl, (C₁-C₈)Alkoxy, (C₁-C₈)Alkylthio, (C₁-C₈)Alkylsulfinyl, (C₁-C₈)Alkylsulfonyl, [(C₁-C₈)-Alkyl]carbonyl, [(C₁-C₈)Alkoxy]carbonyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkynyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl, Phenyl und im Fall Cycloalkyl auch (C₁-C₈)Alkyl, wobei jeder der letztgenannten 11 Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio und im Fall cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl und (C₁-C₄)Haloalkyl substituiert ist, besteht, substituiert ist,
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
R¹ (C₁-C₆)Alkyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe, welche aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Thiocyanato, Formyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, [(C₁-C₄)Alkyl]carbonyl, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Alkynyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Phenyl, wobei jeder der letztgenannt n 10 Rest unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe bestehend aus

Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio und im Fall cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl und (C₁-C₄)Haloalkyl substituiert ist, besteht, substituiert ist, oder

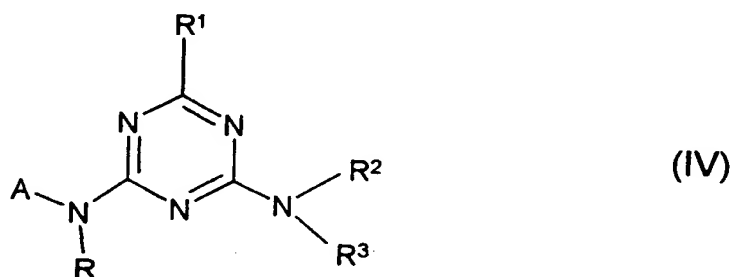
(C₃-C₆)Cycloalkyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe, welche aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Thiocyanato, Formyl, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, [(C₁-C₄)Alkyl]carbonyl, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Alkynyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Phenyl, wobei jeder der letztgenannten 11 Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio und im Fall cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl und (C₁-C₄)Haloalkyl substituiert ist, besteht, substituiert ist, und

R², R³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Amino, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₄)Alkylamino, Di[(C₁-C₄)alkyl]amino, (C₁-C₄)Alkyloxy, (C₃-C₆)Cycloalkyl, (C₁-C₄)Alkylcarbonyl, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, Phenylcarbonyl, Phenoxy carbonyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl oder einen Heterocyclylrest mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O und S, wobei Phenyl in den vorgenannten Resten oder der Heterocyclylrest unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkyl und (C₁-C₄)Haloalkyl substituiert ist, oder

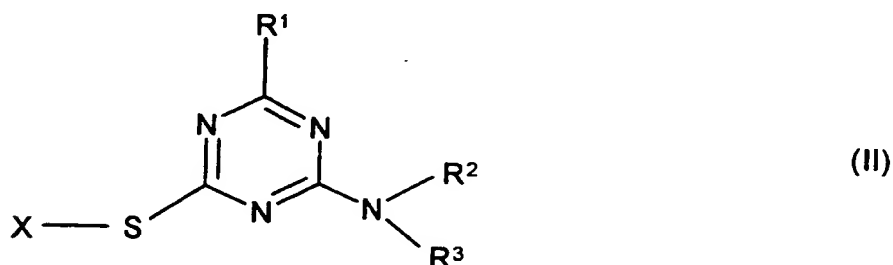
R², R³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Gruppe NR²R³ einen heterocyclischen Rest mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroringatomen, wobei neben dem N-Atom die gegebenenfalls weiteren Heteroringatome aus der Gruppe N, O und S ausgewählt sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkyl und (C₁-C₄)Haloalkyl substituiert ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein Chlorierungsmittel aus der Gruppe Chlor, Salz oder Hypochlorigen Säure, Phosphorpentachlorid, Phosphorylchlorid und Thionylchlorid eingesetzt wird.

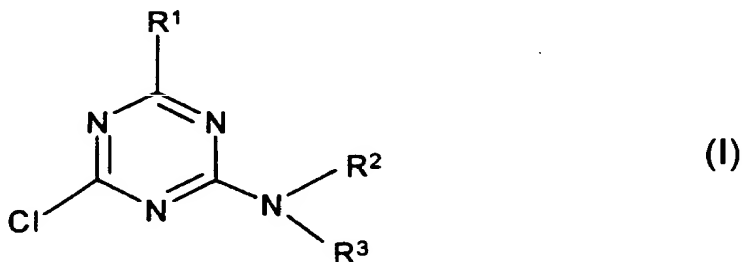
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Chlorierungsmittel in einer Menge von 1 bis 100 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung der Formel (II), eingesetzt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es in Gegenwart eines aprotischen oder im wesentlichen wasserfreien protischen Lösungsmittels oder deren Gemischen durchgeführt wird
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es bei Temperaturen zwischen -40°C und der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels durchgeführt wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C durchgeführt wird.
9. Verfahren zur Herstellung eines herbiziden Aminotriazins der Formel (IV) oder dessen Salz,



dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2-Amino-4-thio-1,3,5-triazin der Formel (II),



zu einer Verbindung der Formel (I) chloriert



und die erhaltene Verbindung der Formel (I) mit einem Amin der Formel (III)



zu dem herbiziden Aminotriazin der Formel (IV) umsetzt,
wobei in den Formeln (I), (II), (III) und (IV) die Reste R¹, R², R³ und X gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert sind und A und R Reste bedeuten, die in Verbindung mit der Restmolekülstruktur der Formel (IV) die chemische Struktur eines herbizid wirksamen Aminotriazins darstellen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß A eine (C₁-C₆)Alkylenkette bedeutet, die in α-Stellung zur Aminogruppe durch einen unsubstituierten oder substituierten Alkylrest und die in ω-Stellung durch einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl-, Aryloxy- oder Heteroaryloxyrest substituiert ist und die weiter unsubstituiert ist oder noch weitere Substituenten aus der Gruppe Halogen, Alkyl, Alkoxy und Hydroxy aufweist und R Wasserstoff oder Alkyl bedeutet.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) oder deren Salzen, die nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 erhalten worden sind, zur Herstellung von biologisch aktiven Wirkstoffen aus der chemischen Klasse der Aminotriazine, vorzugsweise der herbiziden Aminotriazine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/04581

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D251/16 C07D251/18 A01N43/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 084 570 A (K. BURDESKA ET AL.) 28 January 1992 (1992-01-28) cited in the application example 2	1-8
Y	example 2	9,10
Y	WO 97 08156 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH) 6 March 1997 (1997-03-06) cited in the application abstract: example A2	9,10
X	example A2, base product	11
A	DE 41 39 624 A (BASF AG) 3 June 1993 (1993-06-03) cited in the application examples 1-4	1,9

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 1999

Date of mailing of the international search report

05/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/04581

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	H. K. REIMSCHUESSEL ET AL.: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 82, 20 July 1960 (1960-07-20), pages 3756-62, XP002119854 cited in the application page 3760, paragraph "2-Phenyl-4-amino-6-chloro-s-triazine": page 3762, paragraph "N-Phenyl-2-phenyl-6-chloro-4-amino-s-triazine" -----	1
A	DE 11 78 437 B (FARBENFABRIKEN BAYER AG) 24 September 1964 (1964-09-24) cited in the application -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04581

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5084570	A	28-01-1992	AT 133164 T	15-02-1996
			CA 2014886 A	21-10-1990
			DE 59010061 D	29-02-1996
			EP 0395938 A	07-11-1990
			ES 2081868 T	16-03-1996
			JP 2292267 A	03-12-1990
			JP 2857219 B	17-02-1999
			KR 143990 B	15-07-1998
			US 5106972 A	21-04-1992
WO 9708156	A	06-03-1997	DE 19531084 A	27-02-1997
			AU 6741896 A	19-03-1997
			CZ 9800537 A	17-06-1998
			EP 0848710 A	24-06-1998
			HU 9802426 A	28-01-1999
			PL 325378 A	20-07-1998
			SK 21798 A	09-09-1998
DE 4139624	A	03-06-1993	AT 111088 T	15-09-1994
			CA 2081413 A	31-05-1993
			DE 59200474 D	13-10-1994
			EP 0545149 A	09-06-1993
			ES 2060443 T	16-11-1994
			HU 212346 B	28-05-1996
			IL 103532 A	31-10-1996
DE 1178437	B		JP 5262749 A	12-10-1993
			NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04581

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D251/16 C07D251/18 A01N43/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 084 570 A (K. BURDESKA ET AL.) 28. Januar 1992 (1992-01-28) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 2	1-8
Y	Beispiel 2	9, 10
Y	WO 97 08156 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH) 6. März 1997 (1997-03-06) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Beispiel A2	9, 10
X	Beispiel A2, Ausgangsprodukt	11
A	DE 41 39 624 A (BASF AG) 3. Juni 1993 (1993-06-03) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 1-4	1, 9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Oktober 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/11/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCI/EP 99/04581

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	H. K. REIMSCHUESSEL ET AL.: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 82, 20. Juli 1960 (1960-07-20), Seiten 3756-62, XP002119854 in der Anmeldung erwähnt Seite 3760, Abschnitt "2-Phenyl-4-amino-6-chloro-s-triazine"; Seite 3762, Abschnitt "N-Phenyl-2-phenyl-6-chloro-4-amino-s-triazine" ---	1
A	DE 11 78 437 B (FARBENFABRIKEN BAYER AG) 24. September 1964 (1964-09-24) in der Anmeldung erwähnt -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04581

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5084570 A	28-01-1992	AT 133164 T CA 2014886 A DE 59010061 D EP 0395938 A ES 2081868 T JP 2292267 A JP 2857219 B KR 143990 B US 5106972 A	15-02-1996 21-10-1990 29-02-1996 07-11-1990 16-03-1996 03-12-1990 17-02-1999 15-07-1998 21-04-1992
WO 9708156 A	06-03-1997	DE 19531084 A AU 6741896 A CZ 9800537 A EP 0848710 A HU 9802426 A PL 325378 A SK 21798 A	27-02-1997 19-03-1997 17-06-1998 24-06-1998 28-01-1999 20-07-1998 09-09-1998
DE 4139624 A	03-06-1993	AT 111088 T CA 2081413 A DE 59200474 D EP 0545149 A ES 2060443 T HU 212346 B IL 103532 A JP 5262749 A	15-09-1994 31-05-1993 13-10-1994 09-06-1993 16-11-1994 28-05-1996 31-10-1996 12-10-1993
DE 1178437 B		KEINE	

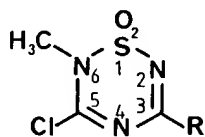
2(6)-ALKYL-3,5-DIAMINO-1,2,4,6-THIATRIAZINE 1,1-DIOXIDES. PART 1

Jeffrey D. Michael*, Peter M. Rees and Barry C. Ross

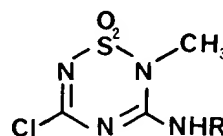
Hoechst Pharmaceutical Research Laboratories
Walton Manor, Walton, Milton Keynes, U.K.

Abstract: New methods for the synthesis of 1,2,4,6-thiatriazine 1,1-dioxides are reported which allow for the first time selective preparation of either the 2-alkyl or 6-alkyl isomers 1 and 2.

The thiatriazine ring system has attracted interest since the discovery that certain 6-alkyl derivatives possess potent and selective herbicidal activity¹. Access to these compounds, however, has been limited mainly to one synthetic route which only provides the 6-alkyl derivatives, such as 1a and 1b^{2 3 4}. We have recently shown that some 4-alkyl-3,5-diamino-thiatriazines⁵ are powerful histamine H₂-antagonists⁶. As part of our program to discover new histamine antagonists we have developed methods for the synthesis of novel 6-methyl thiatriazines and the corresponding 2-methyl isomers 2, which we now wish to report.



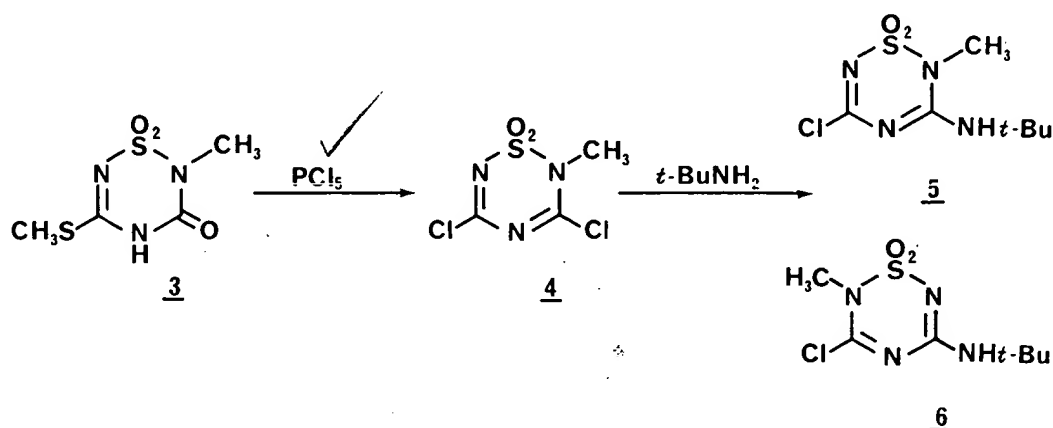
1a R = CH₃
1b R = (CH₃)₂N



2 R = Alkyl

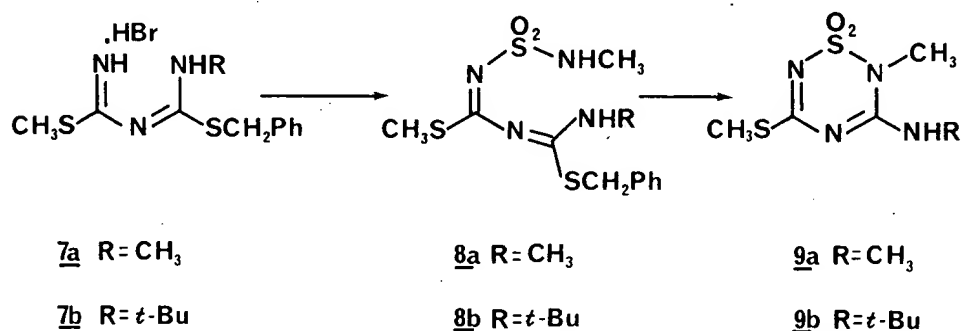
Our synthetic strategy was to obtain thiatriazine systems having displaceable groups at the 3 (and 5) position(s) in order to allow the addition of various primary or secondary amines by nucleophilic substitution. Reaction of the previously reported thiatriazine-3-one 3² with PCl₅ (POCl₃, reflux, 18 hours) gave the highly reactive 3,5-dichlorothiatriazine 4 (mp 79°C, 73%). Treatment of this compound with 2 equivalents of t-butylamine (dry ether, 20°C, 15 minutes) gave a mixture of isomers 5 (mp 145-147°C) and 6 (mp 153-154°C) in a ratio of 2:1 (total yield 60%). Lowering the reaction temperature to -50°C changed the ratio of isomers obtained to 5:1 without altering the total yield.

This shows the greater reactivity of the 3 position of the ring toward nucleophilic attack in spite of the steric interference which the approaching nucleophile must encounter at this site.



Isomers 5 and 6 were easily separated by fractional crystallization from dry ether. Structures could not conclusively be assigned on the basis of spectroscopic data⁷, although a small long range coupling ($J = 0.46\text{Hz}$ in CDCl_3) between the 2-methyl and adjacent NH was observed for isomer 5 but not for isomer 6.

A specific synthesis of isomer 5 was accomplished by treating di-isothiobiuret 7b⁸ with methylaminosulfonyl chloride⁹ (CH_2Cl_2 , 20°C , 2.5 equivalents Et_3N) and cyclizing the intermediate 8b in refluxing acetonitrile (3 hours) to give thiatriazine 9b (mp $163\text{--}165^\circ\text{C}$, 89%). Chlorinolysis of the methylthio group of 9b (CH_2Cl_2 , excess Cl_2 , 30 minutes, 20°C) gave a chlorothiatriazine (83%) with identical melting point, nmr, and tlc characteristics to isomer 5.



The same reaction sequence was used to prepare compound 9a (mp 189°C), but interestingly the yield of 9a was only 40% compared with the higher yield of 9b. This may reflect an additional driving force given to the cyclization of 8b by release of steric strain between the neighbouring *t*-butyl and *S*-benzyl groups when benzyl mercaptan is displaced.

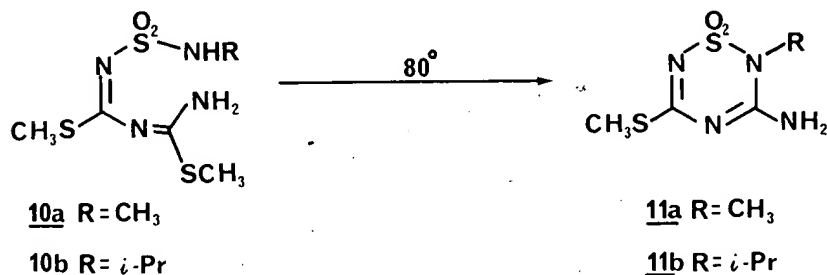
This
comp
than
was
prodi

Chlor
to giv
 20°C ,
other
indica
rotati

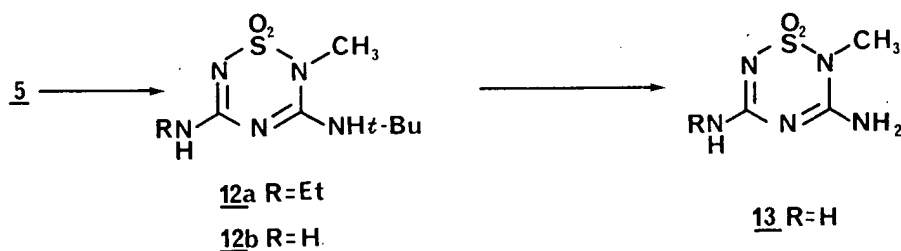
Reacti
which
($\text{R} = \text{H}$
reacti

Ackno
Mr. G

This cyclization is also subject to strong steric inhibition as shown by the observation that compound 10a¹⁰ could be converted by refluxing acetonitrile to 11a (mp 282-283°C) in greater than 90% yield. Where R = isopropyl the yield of the expected derivative 11b (mp 228-230°C) was only 6% after 15 hours in refluxing acetonitrile, and where R = t-butyl only decomposition products were observed.



Chlorothiatriazines 5 and 6 react readily with primary and secondary amines as well as ammonia to give 3,5-diaminotriazines. For example, 5 may be reacted with ethylamine (2 equivalents, 20°C, dry ether, 15 minutes) to give 12a (mp 174-175°C, 68%). The ¹H nmr spectra of this and other t-butylaminotriazines show splitting of all the alkyl substituents on the ring⁷, indicating that each of these derivatives exists in two stable conformations due to restricted rotation of the alkyl amino groups.



Reaction of 5 with excess anhydrous ammonia (MeCN, 20°C, 1 hour) gave 12b (mp 217°C, 91%) which was treated with trifluoroacetic acid (72°C, 8 hours) to give the diaminotriazine 13 (R = H, mp 302°C, 70%). Compound 13 could also be obtained from 6 by the same sequence of reactions.

Acknowledgement: We wish to thank Dr. I. Ismail for providing all nmr spectral data and Mr. G. Hunt for his valuable technical assistance.

References

- ¹ G. Hamprecht, K.-H. König and G. Stubenrauch, Angew. Chemie Int. Ed., **20**, 151-164 (1981).
- ² ICI, Ger. Patent 2,508,832 (1975).
- ³ BASF, Ger. Patent 3,134,143 (1983).
- ⁴ BASF, Ger. Patent 2,943,703 (1981).
- ⁵ See following paper in this journal.
- ⁶ Hoechst UK Ltd., Brit. Patent 2,129,426A (1984).
- ⁷ ¹H nmr spectral data (250 MHz) in ppm for compounds:
 - 4 (CDCl₃) 3.70 (3H, s).
 - 5 (CDCl₃) 1.52 (9H, s), 3.36 (3H, s).
 - 6 (CDCl₃) 1.44 (9H, s), 3.38 (3H, s).
 - 9a (acetone-d₆) 2.42 (3H, s), 3.02 (3H, d), 3.35 (3H, s).
 - 9b (acetone-d₆) 1.50 (9H, s), 2.36 (3H, s), 3.30 (3H, s).
 - 11a (DMSO-d₆) 2.33 (3H, s), 3.23 (3H, s), 8.26 (2H, br.s).
 - 11b (DMSO-d₆) 1.44 (6H, d), 2.32 (3H, s), 4.54 (1H, m).
 - 12a (DMSO-d₆) 1.05 (3H, m), 1.41 (9H, d), 3.07-3.27 (2H, m),
3.18 (3H, d), 6.36 (1H, d), 7.54 (1H, 2 triplets).
 - 12b (DMSO-d₆) 1.41 (9H, s), 3.18 (3H, s), 6.35 (1H, s), 7.05 (2H, d).
- ¹³C nmr spectral data (62.89 MHz) in ppm for compounds:
 - 5 (DMSO) 28.44 (t-Bumethyls), 29.56 (N2-Me), 54.85 (t-Bu tertiary C),
154.63 (C3), 160.09 (C5).
 - 9b (DMSO) 28.49 (t-Bu methyls), 28.90 (N2-Me), 45.49 (SMe), 53.90 (t-Bu tertiary C),
153.64 (C3), 174.58 (C5).
 - 12b (DMSO) 28.17 (N2-Me), 28.65 (t-Bumethyls), 52.78 (t-Bu tertiary C),
154.82 (C3), 159.56 (C5).
 - 13 (DMSO) 28.19 (N2-Me), 157.80 (C3), 160.19 (C5).
- ⁸ Compound 7b HBr (mp 153-156°C) was obtained by reacting S-methyl isothiurea with t-butylisothiocyanate to give 1-t-butyl-4-methyl dithiobiuret (mp 133, 17%) which was S-alkylated using benzyl bromide to give 7b HBr (77%). Similarly 7a.HBr (mp 152°C) was obtained from S-methyl isothiurea and methyl isothiocyanate followed by benzyl bromide alkylation in 58% overall yield. See F.H.S. Curd, D.G. Davey, D.N. Richardson, R.B. Ashworth, J. Chem. Soc. 1739 (1949).
- ⁹ J.A. Kloek, K.L. Leschinsky, J. Org. Chem. **41**, 4028 (1976).
- ¹⁰ Compounds of formula 10 were prepared by reacting the appropriate alkylaminosulfonyl chloride with dimethyl di-isothiobiuret (H. Eilingfield, H. Scheuermann, Chem. Ber. **100**, 1874 (1967)) according to the same procedure used for compounds 8.
- ¹¹ All final products and key intermediates gave correct high resolution mass spectral or CHN elemental analysis.

(Received in UK 7 December 1984)

Abstra
variety

As par
method
report

Only o
literatu

1,2,4,(

structu

were ne

1,1-dio

was rep

CH₃

One app
thiatriaz

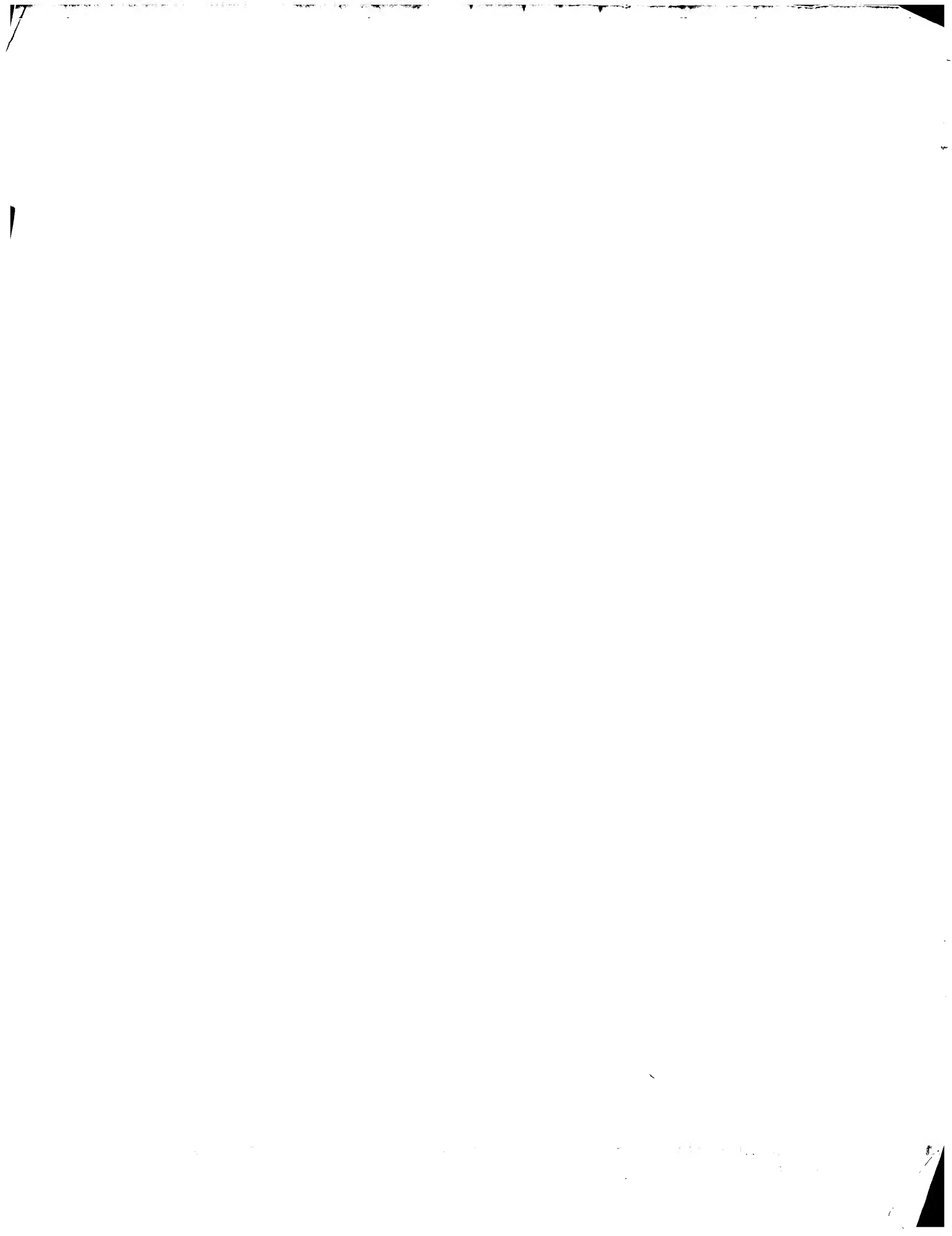
NaOCH₃

compone

position

the 3,5-

[illegible]



Pyrimidines. 8. Chlorination of 6-Methyluracil with Phosphorus Oxychloride in the Presence of Trialkylamines

Herman Gershon* [a,b], Anthony Grefig [a], and Donald D. Clarke [b]

[a] Boyce Thompson Institute for Plant Research at Cornell University, Ithaca, New York 14853

[b] Department of Chemistry, Fordham University, Bronx, New York 10458

Received May 7, 1986

The effect of the tertiary amines triethyl, tri-*n*-propyl, and tri-*n*-butylamines on the chlorination of 6-methyluracil by phosphorus oxychloride was studied. A comparison with the reaction of preformed 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine and triethylamine in toluene was made. The reaction in phosphorus oxychloride in the presence of triethylamine afforded low yields of 2-diethylamino derivative after short heating periods and high yields of the 2,4-bis(diethylamino) derivative after 188 hours of boiling. Heating the preformed 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine in toluene in the presence of triethylamine yielded primarily the 2-diethylaminopyrimidine along with a small amount of the 4-diethylamino isomer. After 188 hours, the product mixture was composed of 87% 2-diethylamino and 13% of 4-diethylamino isomers. Although substituent orientation was essentially the same, the yields of products seem to have been influenced by the dielectric constants of the solvents.

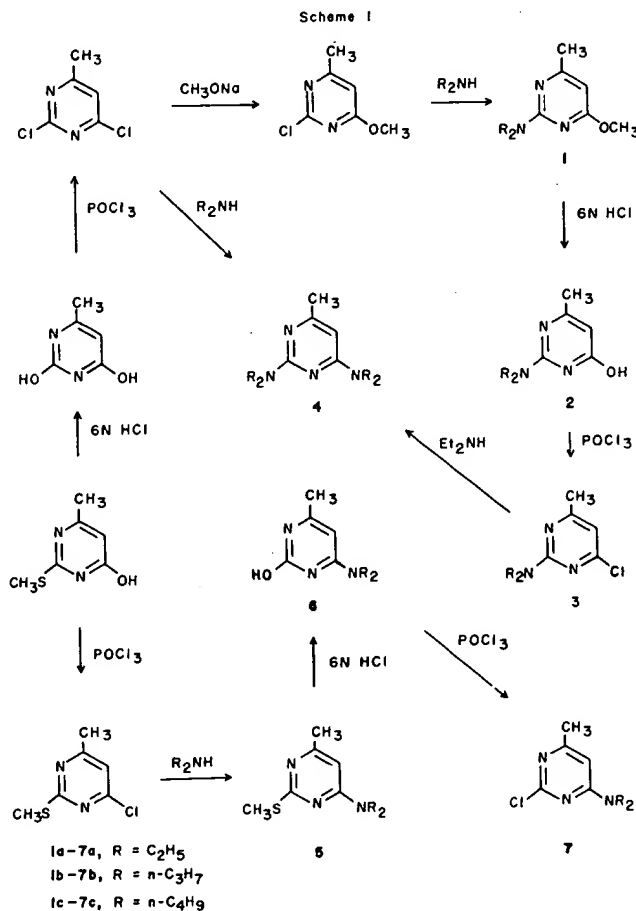
Tri-*n*-propylamine in phosphorus oxychloride yielded solely the dichloropyrimidine, even after 188 hours of boiling, and is recommended as the amine of choice in such chlorination reactions. Tri-*n*-butylamine was the same after 48 hours, but 4% of 4-di-*n*-butylaminopyrimidine was found after 188 hours of heating.

J. Heterocyclic Chem., **24**, 205 (1987).

Because of our interest in the antifungal properties of ring-chlorinated pyrimidines [1-4], we undertook systematic studies of the chlorination process [5,6]. It was observed that on prolonged heating (188 hours) of 6-methyluracil with phosphorus oxychloride in the presence of *N,N*-dimethylaniline the following products were formed: 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine (66%), 4-chloro-2-*N*-methylanilino-6-methylpyrimidine (23%), 2-chloro-4-*N*-methylanilino-6-methylpyrimidine (6%), and 2,4-bis(*N*-methylanilino)-6-methylpyrimidine (5%). In an earlier study on the effect of tertiary amines on polychloropyrimidines in boiling toluene, high yields of 2-*N,N*-disubstituted amines were reported. The structures of these amines were postulated and not established [7].

It was desired to examine the efficacy of tertiary aliphatic amines on the chlorination of pyrimidines in phosphorus oxychloride and to reinvestigate the amination of the chloropyrimidines with tertiary amines in toluene. A further point of interest was to determine if these results would lead to a facile approach to 2-*N,N*-diethylamino-6-methylpyrimidin-4-ol from the easily accessible 6-methyluracil. The diethylaminopyrimidine is an intermediate for the insecticide, *O,O*-diethyl-*O*-[2-(diethylamino)-6-methyl-4-pyrimidinyl]phosphorothioate [8].

The chlorination of 6-methyluracil in phosphorus oxychloride in the presence of triethylamine (TEA), tri-*n*-propylamine (TPA), and tri-*n*-butylamine (TBA) over 188 hours of reflux time was studied. The reaction of 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine with TEA in boiling toluene



was carried out similarly. Products of the reactions were identified by gas chromatography by matching peaks obtained with those from authentic samples of compounds. The preparations of the expected compounds are summarized in Scheme 1 [9].

When 2-chloro-4-methoxy-6-methylpyrimidine [10] was treated with di-*n*-propyl or di-*n*-butylamine in ethanol in a sealed stainless steel pressure vessel at 88° overnight, the respective dialkylamines were obtained, **1b** (74%) and **1c** (89%). The ethyl analogue, **1a**, was prepared by heating diethylamine with the chloropyrimidine in ethanol under reflux for 38 hours (64%). On hydrolysis of the methoxy compounds with 6*N* hydrochloric acid, the pyrimidinols were formed, **2a** (63%), **2b** (52%), and **2c** (78%). Compounds **2** were chlorinated with phosphorus oxychloride to yield the chloro derivatives, **3a** (81%), **3b** (86%), and **3c** (89%). The 2,4-bis(*N,N*-dialkylamino)-6-methylpyrimidines were obtained from 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine [6], by the method used for the preparation of compounds **1**, and the yields of **4b** and **4c** were 93% and 77%, respectively. Compound **4a** was prepared from **3a** in 65% yield by heating with diethylamine at 115° overnight.

The 4-*N,N*-dialkylamines **5** were obtained from 4-chloro-6-methyl-2-methylthiopyrimidine [11] by reaction with the corresponding dialkylamine in the stainless steel pressure vessel at 88°. The yields of products were: **5a**, 88%; **5b**, 84%; and **5c**, 76%. Hydrolysis with 6*N* hydrochloric acid yielded **6a** (95%), **6b** (50%), and **6c** (61%). Chlorination with phosphorus oxychloride afforded **7a** (92%), **7b** (81%), and **7c** (64%).

Compounds were characterized by elemental analysis and uv spectra. The 60 MHz nmr spectra were consistent with the assigned structures.

The effect of time on product formation in the reaction of 6-methyluracil with the tertiary amines in boiling phosphorus oxychloride was determined by gas chromatographic assay of samples taken at 3, 24, 48, and 188 hours. The products were identified by matching the chromatograms with those obtained from mixtures of authentic samples of the expected products (6-methyl-2,4-dichloropyrimidine, **3a-c**, **4a-c**, and **7a-c**). The results are summarized in Table 1. With the exception of the amine TEA which yielded 4-5% of the 2-diethylamino compound after 24 hours, none of the other amines afforded any 2-dialkylamino products. No 4-dialkylamino derivatives were observed during the entire course of the reaction. After 48 hours, in addition to the dichloropyrimidine (93%), 4% of **3a** and 3% of **4a** were observed. At the end of the 188 hour period, 11% of 6-methyl-2,4-dichloropyrimidine and 89% of **4a** were found in the mixture. The products obtained from the parallel studies with TPA and TBA showed on the dichloropyrimidine after 48 hours and 188 hours for TPA and 4% of **4c** along with 96% of 6-methyl-2,4-dichloropyrimidine when TBA was the amine.

The results of the time study on the reaction of prepared 6-methyl-2,4-dichloropyrimidine and TEA in boiling toluene are shown in Table 2. The major reaction product of each time interval was **3a**. Seven percent of **7a** was formed along with 54% of **3a** after 16 hours. The final composition of the mixture after 188 hours was **3a** (87% and **7a** (13%).

The amination of chloropyrimidines by tertiary amine takes place by a Hofmann type reaction, primarily in the 2-position, when the reaction occurs in phosphorus oxychloride in the presence of *N,N*-dimethylaniline [6]. In a similar reaction when the tertiary amine is TEA, substitu-

Table 1
Reaction of 6-Methyluracil with Phosphorus Oxychloride in the Presence of Triethylamine (TEA), Tri-*n*-propylamine (TPA) and Tri-*n*-butylamine (TBA)

Reflux Time (hours)																
Amine	3				24				48				188			
	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
TEA	95	5	0	0	96	4	0	0	93	4	0	3	11	0	0	89
TPA	100	0	0	0	100	0	0	0	100	0	0	0	100	0	0	0
TBA	100	0	0	0	100	0	0	0	100	0	0	0	96	0	0	4

[a] Quantitation by gas chromatography.

chloride was heated under reflux for 3 hours. The phosphorus oxychloride was removed under vacuum, and the residue was poured into an ice-water slurry. The aqueous material was extracted with ether, and the ether solution was washed with water and dried over sodium sulfate. After evaporation of the ether, the residue was distilled, bp 66° (0.01 mm). The yield of product was 81%, n_D^{25} 1.5284; uv (methanol): λ max 249 (ϵ 2250), 309 (314); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.25 (6-CH₃), 6.27 (5-H).

Anal. Calcd. for C₉H₁₁ClN₃: C, 54.13; H, 7.07; Cl, 17.75; N, 21.04. Found: C, 54.01; H, 7.00; Cl, 18.03; N, 21.21.

4-Chloro-2-*N,N*-di-*n*-propylamino-6-methylpyrimidine (3b).

Compound 3b was prepared from 2b in 86% yield in the same manner as 3a was prepared from 2a. The product boiled at 84° (0.01 mm), n_D^{25} 1.5183; uv (methanol): λ max 250 (ϵ 2246), 311 (296); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.23 (6-CH₃), 6.27 (5-H).

Anal. Calcd. for C₁₁H₁₅ClN₃: C, 58.01; H, 7.97; Cl, 15.57; N, 18.45. Found: C, 58.16; H, 8.03; Cl, 15.47; N, 18.34.

4-Chloro-2-*N,N*-di-*n*-butylamino-6-methylpyrimidine (3c).

The title compound was obtained from 2c in 89% yield in the same manner as 3a was prepared from 2a. The compound boiled at 92-93° (0.01 mm), n_D^{25} 1.5096; uv (methanol): λ max 250 (ϵ 2240), 311 (291); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.25 (6-CH₃), 6.27 (5-H).

Anal. Calcd. for C₁₃H₂₂ClN₃: C, 61.04; H, 8.67; Cl, 13.86; N, 16.43. Found: C, 60.94; H, 8.50; Cl, 13.92; N, 16.71.

2,4-bis(*N,N*-Diethylamino)-6-methylpyrimidine (4a).

A mixture of 3a (10.2 g, 0.05 mole) in 30 ml of ethanol and diethylamine (8.7 g, 0.1 mole) in 40 ml of ethanol was sealed in a stainless steel pressure vessel and kept at 115° overnight. The alcohol was vacuum evaporated, and the residue was dissolved in ether. The ether layer was washed with water, dried over sodium sulfate, and evaporated under vacuum. The residue was distilled, bp 97° (0.01 mm), and the product was obtained in 65% yield, n_D^{25} 1.5252; uv (methanol): λ max 230 (ϵ 2778), 293 (814); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.18 (6-CH₃), 5.55 (5-H).

Anal. Calcd. for C₁₃H₂₂N₄: C, 66.06; H, 10.23; N, 23.71. Found: C, 66.04; H, 10.06; N, 23.98.

2,4-bis(*N,N*-Di-*n*-propylamino)-6-methylpyrimidine (4b).

A mixture of 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine (10 g, 0.06 mole) in 30 ml of ethanol and di-*n*-propylamine (24.3 g, 0.24 mole) in 40 ml of ethanol was heated in a stainless steel pressure vessel at 88° overnight. The solvent was removed under vacuum, and the residue was partitioned between ether and water. The ether layer was washed with water, dried over sodium sulfate, and vacuum evaporated. The residue was distilled, bp 161° (1.0 mm), and the product was obtained in 93% yield, n_D^{25} 1.5127; uv (methanol): λ max 230 (ϵ 2653), 294 (797); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.17 (6-CH₃), 5.53 (5-H).

Anal. Calcd. for C₁₇H₃₂N₄: C, 69.81; H, 11.03; N, 19.16. Found: C, 69.78; H, 11.14; N, 19.39.

2,4-bis(*N,N*-Di-*n*-butylamino)-6-methylpyrimidine (4c).

The title compound was prepared from 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine by the same procedure as 4b. Compound 4c was obtained in 77% yield, bp 154° (0.01 mm), n_D^{25} 1.5425; uv (methanol): λ max 230 (ϵ 2812), 295 (845); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.17 (6-CH₃), 5.52 (5-H).

Anal. Calcd. for C₂₁H₄₀N₄: C, 72.36; H, 11.57; N, 16.07. Found: C, 72.62; H, 11.52; N, 16.33.

4-*N,N*-Diethylamino-6-methyl-2-methylthiopyrimidine (5a).

A mixture of 4-chloro-6-methyl-2-methylthiopyrimidine [11] (26.2 g, 0.15 mole in 30 ml of ethanol) and diethylamine (21.9 g, 0.3 mole in 40 ml of ethanol) was heated in a stainless steel pressure vessel at 88° for 6 hours. The product was recovered in the same manner as 4c. Compound

5a was obtained in 88% yield, bp 124° (0.1 mm), n_D^{25} 1.5678 (methanol): λ max 239 (ϵ 2501), 291 (712); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.25 (6-CH₃), 5.90 (5-H).

Anal. Calcd. for C₁₀H₁₁N₃S: C, 56.83; H, 8.11; N, 19.88; S, 13.1. Found: C, 57.08; H, 8.14; N, 19.78; S, 15.45.

4-*N,N*-Di-*n*-propylamino-6-methyl-2-methylthiopyrimidine (5b).

The title compound was prepared in the same manner as 5a. The yield of product was 80%, bp 128° (0.03 mm), n_D^{25} 1.5519; uv (methanol): λ max 240 (ϵ 2464), 291 (722); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.25 (6-CH₃), 5.99 (5-H).

Anal. Calcd. for C₁₂H₁₅N₃S: C, 60.21; H, 8.84; N, 17.55; S, 13.1. Found: C, 60.13; H, 8.88; N, 17.52; S, 13.28.

4-*N,N*-Di-*n*-butylamino-6-methyl-2-methylthiopyrimidine (5c).

Compound 5c was prepared by the same method as 5a in 76% yield, bp 132° (0.05 mm), n_D^{25} 1.5400; uv (methanol): λ max 240 (ϵ 2517), 273 (736); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.25 (6-CH₃), 5.9 (5-H).

Anal. Calcd. for C₁₄H₂₂N₃S: C, 62.87; H, 9.42; N, 15.71; S, 11.1. Found: C, 62.93; H, 9.33; N, 15.79; S, 12.17.

4-*N,N*-Diethylamino-6-methylpyrimidin-2-ol (6a).

A suspension of 5a (25.4 g, 0.12 mole) in 130 ml of 6*N* hydrochloric acid was heated under reflux with stirring overnight. After removal of the aqueous acid in the rotary evaporator under vacuum, the residue was dissolved in 150 ml of water, adjusted to pH 7.0 with pyridine, and refrigerated overnight. The product was recovered in 61% yield by filtration, washing with water, and drying at 70° overnight. The analytical sample was crystallized from water, mp 228-229°; uv (methanol): λ max 206 (2205), 275 (1242); nmr [60 MHz (DMSO-*d*₆, TMS)]: δ 2.07 (6-CH₃), 5.7 (5-H).

Anal. Calcd. for C₉H₁₂N₂O: C, 59.64; H, 8.34; N, 23.19. Found: C, 59.51; H, 8.41; N, 22.97.

4-*N,N*-Di-*n*-propylamino-6-methylpyrimidin-2-ol (6b).

Compound 6b was prepared from 5b in the same manner as 6a was obtained from 5a. The yield of product was 50%, and the analytical sample was crystallized from water, mp 176-177°; uv (methanol): λ max 207 (2169), 275 (1271); nmr [60 MHz (DMSO-*d*₆, TMS)]: δ 2.07 (6-CH₃), 5.6 (5-H).

Anal. Calcd. for C₁₁H₁₆N₂O: C, 63.13; H, 9.15; N, 20.08. Found: C, 63.13; H, 8.88; N, 19.77.

4-*N,N*-Di-*n*-butylamino-6-methylpyrimidin-2-ol (6c).

The title compound was prepared from 5c in the same manner as 6a was obtained from 5a. The yield of product was 61%, and the analytical sample was crystallized from 70% aqueous ethanol, mp 155-156°; uv (methanol): λ max 207 (ϵ 2200), 276 (1287); nmr [60 MHz (DMSO-*d*₆, TMS)]: δ 2.08 (6-CH₃), 5.67 (5-H).

Anal. Calcd. for C₁₃H₂₂N₂O: C, 65.79; H, 9.77; N, 17.71. Found: C, 65.64; H, 9.63; N, 17.63.

2-Chloro-4-*N,N*-diethylamino-6-methylpyrimidine (7a).

Compound 7a was prepared from 6a by the same method as 3a was prepared from 2a. The yield of product was 92%, bp 109° (0.03 mm) n_D^{25} 1.5438; uv (methanol): λ max 253 (ϵ 1273), 280 (548); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.32 (6-CH₃), 6.12 (5-H).

Anal. Calcd. for C₉H₁₁ClN₃: C, 54.13; H, 7.07; Cl, 17.75; N, 21.04. Found: C, 54.41; H, 7.28; Cl, 18.05; N, 20.95.

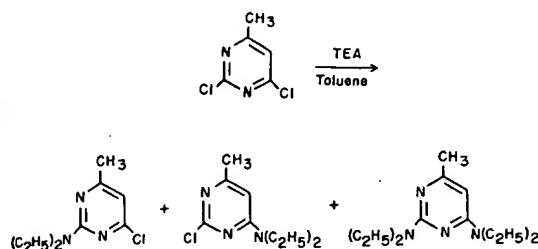
2-Chloro-4-*N,N*-di-*n*-propylamino-6-methylpyrimidine (7b).

The title compound was prepared from 6b as above. The product was obtained in 81% yield, bp 118° (0.02 mm), n_D^{25} 1.5312; uv (methanol): λ max 254 (ϵ 1732), 281 (558); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.30 (6-CH₃), 6.10 (5-H).

Anal. Calcd. for C₁₁H₁₅ClN₃: C, 58.01; H, 7.97; Cl, 15.57; N, 18.45. Found: C, 58.21; H, 7.98; Cl, 15.85; N, 18.77.

Table 2

Reaction of 2,4-Dichloro-6-Methylpyrimidine with Triethylamine (TEA) in Toluene



Reflux Time (hr)	Composition of Mixture, % [a]			
	a	b	c	d
8	72	28	0	0
16	39	54	7	0
24	27	63	10	0
48	12	78	10	0
72	7	81	12	0
188	0	87	13	0

[a] Quantitation by gas chromatography.

tion takes place in low yield only in the 2 position during the first 24 hours; however, a high yield of the bis(2,4-diethylamine) resulted after 188 hours (Table 1). Comparing these results with those obtained when the reaction is carried out in toluene in the presence of TEA (Table 2), the orientation of the amine is essentially the same but in high yield. A by-product of 4-diethylaminopyrimidine is also observed in low yield and no bis dialkylamine is found after 188 hours. It is suggested that the difference in these reactions may be due to the large difference in dielectric constants of the two solvents [12].

When the tertiary amine employed was TPA, no amination took place after 188 hours of heating, and with TBA a small amount of the bis(dibutylamino) compound was detected between 48 and 188 hours. It appears that tri-*n*-propylamine is the base of choice for use in the chlorination of pyrimidines by phosphorus oxychloride.

Although **2a** was prepared without difficulty, it does not seem that the reactions studied would lead to the facile approach sought.

EXPERIMENTAL

Melting points were taken on a Thomas-Hoover melting point apparatus and are uncorrected. Ultraviolet spectra were gotten with a Perkin-Elmer Lambda 5 uv/vis spectrophotometer, and refractive indices were taken with an Abbe-3L, B & L refractometer. 60 MHz nmr spectra were obtained with a Varian A-60A spectrometer. The purity of samples and the course of reactions were established by gas chromatography which was performed on a Varian Aerograph Model 1200 gas chromatograph

with a flame ionization detector to which was attached a Varian Model 20 recorder. The column employed was 5 feet \times 1/8 inch o.d. packed with 5% OV-101 on 80-100 mesh Gas Chrom Q.

2-*N,N*-Diethylamino-4-methoxy-6-methylpyrimidine (**1a**).

2-Chloro-4-methoxy-6-methylpyrimidine [10] (15.9 g, 0.1 mole), diethylamine (14.6 g, 0.2 mole), and 100 ml of ethanol were heated under reflux for 38 hours. The ethanol was removed in a rotary evaporator under vacuum, and the residue was partitioned between ether and water. The ether layer was washed with water and dried over sodium sulfate. After vacuum evaporation of the ether, the residue was distilled under vacuum. The product boiled at 66° (0.05 mm) and yielded 11.5 g (59%) of compound, n_D^{25} 1.5055; uv (methanol): λ max 245 (ϵ 1869), 287 (ϵ 420).

The same reaction mixture heated in a stainless steel pressure vessel at 88° for 6 hours yielded 64% of product.

Anal. Calcd. for $C_{10}H_{11}N_3O$: C, 61.51; H, 8.78; N, 21.52. Found: C, 61.73; H, 8.87; N, 21.23.

2-*N,N*-Di-*n*-propylamino-4-methoxy-6-methylpyrimidine (**1b**).

The title compound was prepared in the stainless steel pressure vessel by heating at 88° overnight and purified in the same manner as **1a**. The yield of product was 74%, bp 82° (0.01 mm), n_D^{25} 1.4987; uv (methanol): λ max 246 (ϵ 1944), 287 (428); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.20 (6-CH₃), 5.73 (5-H).

Anal. Calcd. for $C_{12}H_{15}N_3O$: C, 64.54; H, 9.48; N, 18.82. Found: C, 64.44; H, 9.63; N, 19.02.

2-*N,N*-Di-*n*-butylamino-4-methoxy-6-methylpyrimidine (**1c**).

Compound **1c** was prepared in the same manner as **1b** in 89% yield, bp 123-124° (0.4 mm), n_D^{25} 1.4946; uv (methanol): λ max 246 (ϵ 2031), 288 (437); nmr [60 MHz (deuteriochloroform, TMS)]: δ 2.15 (6-CH₃), 5.68 (5-H).

Anal. Calcd. for $C_{14}H_{21}N_3O$: C, 66.89; H, 10.03; N, 16.72. Found: C, 66.99; H, 10.15; N, 17.00.

2-*N,N*-Diethylamino-6-methylpyrimidin-4-ol (**2a**).

A suspension of **1a** (12.5 g, 0.075 mole) in 125 ml of 6*N* hydrochloric acid was heated with stirring under reflux overnight. The aqueous acid was removed by vacuum evaporation, and the residue was dissolved in 100 ml of water. Pyridine was added to pH 7, and the solution was refrigerated overnight. The product was removed by filtration, washed with water, and dried at 70° overnight. The compound was obtained in 80% yield, and the analytical sample was crystallized from 10% aqueous ethanol mp 133-134°; uv (methanol): λ max 227 (ϵ 1513), 298 (808); nmr [60 MHz (DMSO-*d*₆, TMS)]: δ 2.05 (6-CH₃), 5.43 (5-H).

Anal. Calcd. for $C_8H_{11}N_3O$: C, 59.64; H, 8.34; N, 23.19. Found: C, 59.75; H, 8.15; N, 23.08.

2-*N,N*-Di-*n*-propylamino-6-methylpyrimidin-4-ol (**2b**).

Compound **2b** was prepared from **1b** by the same procedure as for **2a**. The product was obtained in 52% yield, and the analytical sample was crystallized from 50% aqueous ethanol, mp 110-111°; uv (methanol): λ max 227 (ϵ 1583), 298 (864); nmr [60 MHz (DMSO-*d*₆, TMS)]: δ 2.03 (6-CH₃), 5.42 (5-H).

Anal. Calcd. for $C_{11}H_{15}N_3O$: C, 63.13; H, 9.15; N, 20.08. Found: C, 63.14; H, 9.03; N, 20.37.

2-*N,N*-Di-*n*-butylamino-6-methylpyrimidin-4-ol (**2c**).

The title compound was prepared from **1c** in the same manner as **2a** and **2b**. The product was obtained in 78% yield, and the analytical sample was crystallized from 75% aqueous ethanol, mp 99°; uv (methanol): λ max 228 (ϵ 1564), 299 (891); nmr [60 MHz (DMSO-*d*₆, TMS)]: δ 2.03 (6-CH₃), 5.40 (5-H).

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{19}N_3O$: C, 65.79; H, 9.77; N, 17.71. Found: C, 65.54; H, 9.79; N, 17.95.

4-Chloro-2-*N,N*-diethylamino-6-methylpyrimidine (**3a**).

A suspension of **2a** (13.5 g, 0.074 mole) in 135 ml of phosphorus oxy-

Injection such that a level of 200, 100, 50, 25, or 12.5 mg of test compound/kg of mouse weight is maintained. Ten mice are employed per test compound at each dose level and survivors counted at 120-h postchallenge. Streptomycin sulfate at 100 mg/kg was used as the positive control.

Registry No. 1a, 932-22-9; 1b, 1677-79-8; 1c, 1445-55-2; 2a, 56707-86-9; 3a, 91777-77-4; 3b, 91777-76-3; 3c, 92187-16-9; 3d, 92187-07-0; 3e, 92187-08-1; 4, 64882-65-1; 6, 91777-79-6; 7a, 91777-71-8; 7b, 92187-09-2; 8a, 91777-72-9; 8b, 92187-10-1; 9a, 91777-78-5; 9b, 92187-11-6; 9c, 92187-12-7; 10a, 91777-70-7; 10b,

92187-13-8; 11a, 92187-14-9; 11b, 92187-15-0; 11c, 92187-16-1; 11d, 92187-17-2; 11e, 92187-18-3; 11f, 92187-19-4; 11g, 92187-20-7; 11h, 92187-21-8; 1-acetyl-2,3,5-tribenzoyl-D-ribofuranose, 14215-97-5; methyl fluorosulfate, 421-20-5; 2,3-dihydro-2-methyl-3-oxo-pyridazine-4-carbonitrile, 92187-25-2; 3-methoxypyridazine-4-carbonitrile, 92187-22-9; 3-chloropyridazine-4-carbonitrile, 1445-56-3; 4,5-dichloro-3-oxido-1-methylpyridazinium, 33386-98-8; 2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-3-oxopyridazine-4-carbonitrile, 92187-23-0; 2-(acetoxy-methyl)-2,3-dihydro-3-oxopyridazine-4-carbonitrile, 92187-24-1; O-(tetrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, 6723-30-4; ribose tetraacetate, 28708-32-9.

Novel Pyrimidine and 1,3,5-Triazine Hypolipidemic Agents

Gaetano d'Atri,*¹ Piero Gomasasca,¹ Giuseppe Resnati,¹ Giovanni Tronconi,¹ Carlo Scolastico,¹ and Cesare R. Sirtori¹

LPB Istituto Farmaceutico S.p.A., 20092 Cinisello Balsamo, Milan, Institute of Organic Chemistry, 20133 Milan, and Center E. Grossi Paoletti, Department of Pharmacology, 20129 Milan, Italy. Received February 14, 1983

New compounds were synthesized by changing the substituents of a trisubstituted pyrimidine, i.e., [[4-chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]thio]acetic acid, a potent hypolipidemic agent, impaired, however, by a marked hepatomegaly-inducing effect. The structural variations led to the subsidence (14b, i.e., 4-chloro-2-(dimethylamino)-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]pyrimidine) or to the reduction (18b, [[4-chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]thio]acetic acid) of said untoward effect but still maintained the hypolipidemic effect that, although markedly decreased, still proves significant for serum cholesterol and triglycerides (18b) or for serum triglycerides only (14b).

Development of drugs for the treatment of hyperlipidemias has focused on (aryloxy)acetic acid derivatives (so-called "fibrates"), e.g., clofibrate, bezafibrate, tibric acid, procetofen,¹⁻³ nicotinic acid derivatives,⁴ and agents of different chemical series, e.g., tiadenol.⁵ A promising hypolipidemic activity in the pharmacological and pre-clinical testing was shown by [[4-chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]thio]acetic acid (1d) and by its related ethanolamide 1e.⁶⁻¹¹ All these new hypolipidemic agents (with the exception of nicotinic acid derivatives) produce an increase in liver weight and volume, peroxisomal proliferation, and, although not mutagenic, the onset of hepatomas in predisposed strains of rats, i.e., Fischer rats.¹²⁻¹⁹ We therefore deemed it useful to bring some structural changes to molecules 1d and 1e, both in the substituents and in the pyrimidine ring, so as to maintain the hypolipidemic activity and prevent injurious effects on the liver cell.

Two types of compounds were selected, i.e., derivatives similar to 1d and derivatives, recalling somehow the metformin structure, that, according to Sirtori et al.,^{6,20} counteract the onset of an experimentally induced atheroma in the rabbit aorta.

The resulting molecules were subjected to a first pharmacological investigation that checked their action on serum cholesterol, triglycerides, and lipoproteins and that assessed for the most active compounds their effect on liver weight and increases in catalase and liver enzymes related to the fatty acid β -oxidation as well as their response to peroxisomal proliferation.

Results

Chemistry. The synthesis of all 2,4,6-trisubstituted pyrimidines started from 1,2-dihydro-2-thioxo-4,6-(1H,5H)pyrimidinedione (3). Its sodium or tetrabutyl-

ammonium salt was alkylated with alkyl bromides or iodides, and the corresponding 2-(alkylthio)-4,6-(1H,5H)-pyrimidinediones 4a-d were obtained (Scheme I). The

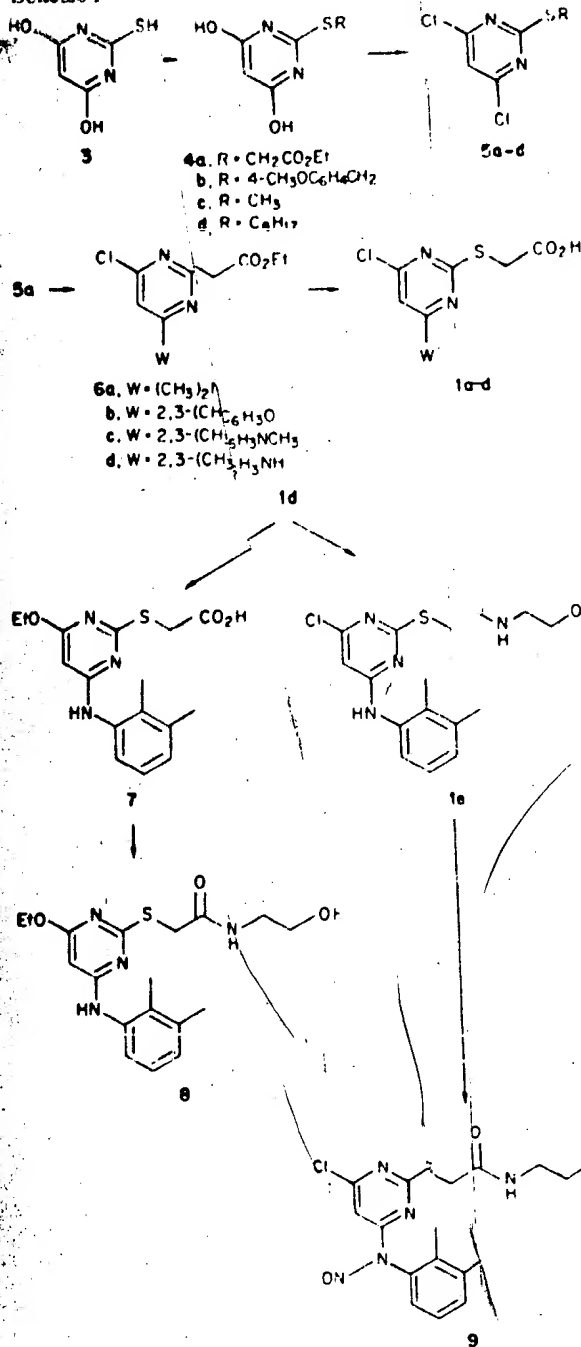
- (1) Witak, D. T.; Newman, H. A. J.; Feller, D. R. "Clofibrate Analogs. A Comprehensive Review"; Marcel Dekker: New York, 1977.
- (2) Sirtori, C. R.; Zoppi, S.; Quarisa, B.; Agradi, E. *Pharmacol. Res. Commun.* 1974, 6, 445.
- (3) Cayen, M. N.; Kallai-Sanfacon "Annual Reports in Medicinal Chemistry"; Academic Press: New York, 1980; Vol. 15, pp 169-171.
- (4) Weiner, M. *Drug Metab. Rev.* 1979, 9, 99.
- (5) Franceschini, G.; Poli, A.; Catapano, A. L.; Gatti, E.; Sirtori, C. R.; Gianfranceschi, G.; Sirtori, C. R. *Atherosclerosis* 1981, 40, 245.
- (6) Sirtori, C. R.; Gomasasca, P.; d'Atri, G.; Cerutti, S.; Tronconi, G.; Scolastico, C. *Atherosclerosis* 1978, 30, 45.
- (7) Santilli, A. A.; Scotese, A. C.; Tomarelli, R. M. *Experientia* 1974, 30, 1110.
- (8) Bondesson, G.; Hebbom, C.; Magnusson, O.; Stjernstroem, N. E. *Acta Pharm. Suec.* 1974, 11, 417.
- (9) d'Atri, G.; Gomasasca, P.; Galimberti, E.; Sirtori, C. R.; Kritchevsky, D. *Atherosclerosis* 1980, 37, 475.
- (10) Najemnik, C.; Irsigler, M.; Sirtori, C. R. *Pharmacol. Res. Commun.* 1981, 13, 177.
- (11) Nunes, G. *Curr. Ther. Res.* 1982, 31, 193.
- (12) Reddy, J. K.; Krishnakantha, T. P. *Science* 1975, 190, 787.
- (13) Reddy, J. K.; Moody, D. E.; Azarnoff, D. L.; Tomarelli, R. M. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1977, 255, 51.
- (14) Reddy, J. K.; Azarnoff, D. L.; Sirtori, C. R. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1978, 244, 4.
- (15) Reddy, J. K.; Azarnoff, D. L.; Rao, M. S.; Qureshi, S. A. *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 1978, 37, 232.
- (16) Reddy, J. K.; Qureshi, S. A. *Br. J. Cancer* 1979, 40, 476.
- (17) Reddy, J. K.; Azarnoff, D. L.; Hignite, C. E. *Nature (London)* 1980, 283, 397.
- (18) Reddy, J. K.; Rao, M. S.; Azarnoff, D. L.; Sell, S. *Cancer Res.* 1979, 39, 152.
- (19) Lallwari, N. D.; Reddy, J. E.; Qureshi, S. A.; Sirtori, C. R.; Abiko, Y.; Reddy, J. K. *Human Toxicol.* 1983, 2, 27.
- (20) Sirtori, C. R.; Catapano, A.; Gliselli, G. C.; Innocenti, A. L.; Rodriguez, J. *Atherosclerosis* 1977, 26, 9.

*LPB Istituto Farmaceutico S.p.A.

¹Institute of Organic Chemistry.

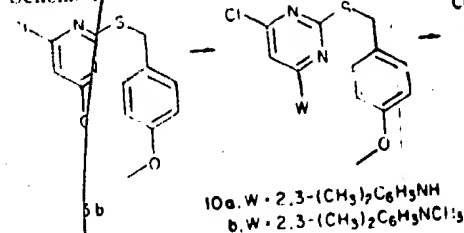
¹Center E. Grossi Paoletti.

Scheme I

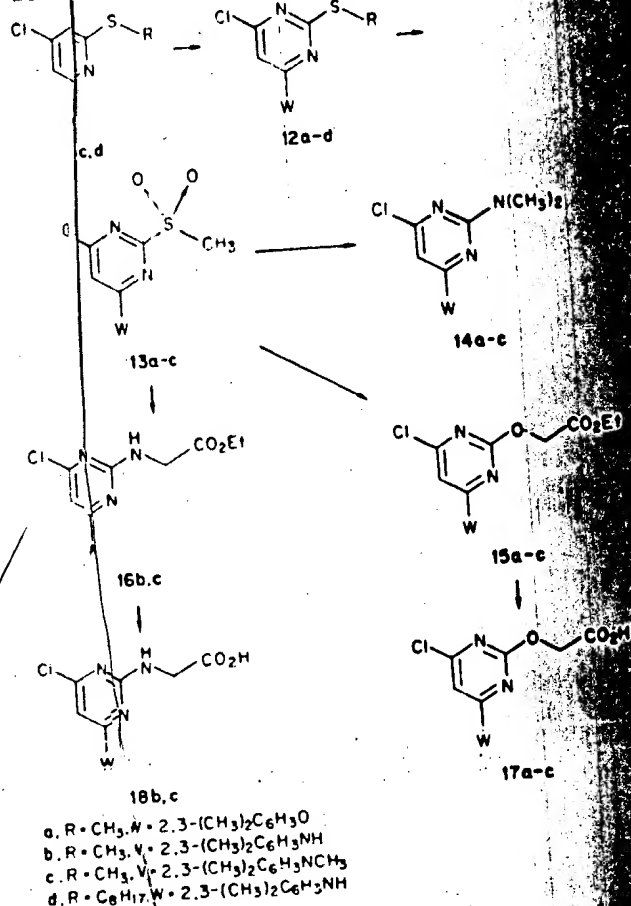


reaction of these compounds with phosphorus oxychloride gave 2-(alkylthio)-4,6-dichloropyrimidines 5a-d in good yields. The 6-Cl group in ethyl [(4,6-dichloro-2-pyrimidinyl)thio]acetate (5a) was substituted by diethylamine, 2,3-dimethylphenol, and 2,3-dimethylaniline and its *N*-methyl derivative in the presence of NaOH or Na₂CO₃. The hydrolysis of ester groups of the so obtained compounds 6a-d was made by briefly heating in diluted sodium hydroxide. A stronger basic treatment with sodium ethylate in refluxing ethanol transformed [(4-chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl)thio]acetic acid (1d) into its 4-ethoxy derivative 7, which gave the amide 8 by reaction with ethyl chloroformate and ethanolamine (Table I). The *N*-(2-hydroxyethyl)amide 1e was formed by boiling 1d with aziridine. Treatment of this compound

Scheme II



Scheme III



with sodium nitrite afforded the *N*-nitroso derivative 9. The 2-(1*E*)-pyrimidinethiones 11a,b were synthesized by reacting 4,6-dichloro-2-[4-methoxybenzyl]thioprimidine (5b) with properly substituted anilines, subsequently cleaving thioethers 10a,b by means of trifluoroacetic acid (Scheme II).

Similarly, the condensation of 2-(methylthio)- and 2-(*n*-octylthio)pyrimidines 5c and 5d, respectively, with the above-cited nucleophiles gave adducts 12a-d (Scheme III). The oxidation of the 2-methylthio group of 12a-c with H₂O₂ in acetic acid, in the presence of catalytic amounts of Na₂WO₄^{21,22} furnished the 4-chloro-2-(methylsulfonyl)pyrimidines 13a-c.

The selective displacement of the methylsulfonyl group by diethylamine, ethyl glycolate, or ethyl glycinate afforded

(21) Zaslavsky, H. Z. Chem. 1977, 17, 63; Chem. Abstr. 1977, 87, 5897d.

(22) Lamm, B.; Gustafsson, K. Acta Chem. Scand., Ser. B 1974, B28, 701.



Table I.^a Physical and Chemical Properties of Compounds Tested as Hypolipidemic Agents

no.	X	Y	Z	W	SM (wt. g)	reagent (L)	solvent (mL)	temp. °C	time, h	yield %	crystn. solv.	mp. °C
1a	Cl	SCH ₂ CO ₂ H	CH	(CH ₃) ₂ N	6a (4.8)	NaOH (22) ^b	EtOH (40)	60	5 min	72	acetone	187-189
1b	Cl	SCH ₂ CO ₂ H	CH	A ^c	6b (1.2)	NaOH (7.2) ^b	EtOH (16)	60	5 min	41	AcOEt/n-hexane	123-125
1c	Cl	SCH ₂ CO ₂ H	CH	C	6c (5.0)	NaOH (27) ^b	EtOH (45)	60	5 min	76	AcOEt/n-hexane	174-176
8	OEt	SCH ₂ CONH(C ₂ H ₅) ₂ OH	CH	B	7 (5.0)	H ₂ NCH ₂ CH ₂ NH ₂ (1.0) ^d	CHCl ₃ (65)	20	1.5	58	AcOEt/pet. ether	112-114
11a	Cl	SH	CH	B	10a (8.0)	CF ₃ CO ₂ H (80) ^e	CF ₃ CO ₂ H	77	50 min	89	Et ₂ O	>250
11b	Cl	SH	CH	C	10a (6.0)	CF ₃ CO ₂ H (60) ^e	CF ₃ CO ₂ H	77	1.5	60	AcOEt/Et ₂ O	>290
12b	Cl	SCH ₃	CH	B	5c (4.0)	B ^c (2.9) ^f	EtOH (40)	80	18	45	EtOH	149-150
12d	Cl	SC ₆ H ₁₁	CH	B	5d (3.0)	B ^c (1.5) ^f	EtOH (25)	80	20	49	oil	149-150
14a	Cl	(CH ₃) ₂ N	CH	A	13a (5.0)	HNMe ₂ (4.4) ^g	C ₂ H ₅ (100)	20	30 min	79	pet. ether	72-73
14b	Cl	(CH ₃) ₂ N	CH	B	13b (5.0)	HNMe ₂ (4.5) ^g	C ₂ H ₅ (50)	80	18	78	AcOEt/n-hexane	146-147
14c	Cl	(CH ₃) ₂ N	CH	C	13c (5.2)	HNMe ₂ (6.0) ^g	CHCl ₃ (50)	20	18	67	n-hexane	99-101
17a	Cl	OCH ₂ CO ₂ H	CH	A	15a (1.3)	NaOH (5.5) ^h	EtOH (10)	60	5 min	76	AcOEt/n-hexane	129-130
17b	Cl	OCH ₂ CO ₂ H	CH	B	15b (5.2)	NaOH (20) ^h	EtOH (40)	60	5 min	90	acetone	190-191
17c	Cl	OCH ₂ CO ₂ H	CH	C	15c (2.5)	NaOH (10.4) ^h	EtOH (20)	60	5 min	75	AcOEt	154-155
18b	Cl	HNCH ₂ CO ₂ H	CH	B	16b (2.2)	NaOH (13.5) ^h	EtOH (27)	60	5 min	79	AcOEt	205-206
18c	Cl	HNCH ₂ CO ₂ H	CH	C	16c (1.4)	NaOH (5.0) ^h	EtOH (10)	60	10 min	70	AcOEt/n-hexane	96-98 dec
23d	Cl	(CH ₃) ₂ N	N	B	22 (4.3)	HNMe ₂ (2.7) ⁱ	CHCl ₃ (150)	4	15 min	62	AcOEt	167-168
24a	Cl	CH ₃ NCH ₂ CO ₂ H	N	B	23a (5.0)	NaOH (21.0) ^j	EtOH (37)	60	5 min	75	AcOEt/n-hexane	185-186
24b	Cl	OCH ₂ CO ₂ H	N	B	23b (3.7)	NaOH (16.2) ^j	EtOH (30)	60	5 min	60	AcOEt	168-169
24c	OEt	SCH ₂ CO ₂ H	N	B	23c (7.2)	NaOH (44.0) ^j	EtOH (75)	60	20 min	68	AcOEt	220-221
25	Cl	(CH ₃) ₂ N	N	(CH ₃) ₂ N	21 (4.5)	HN(C ₂ H ₅) ₂ (13) ^k	acetone (50)	0	2	65	i-PrOH/H ₂ O	68-69
26	Cl	(CH ₃) ₂ N	N	H ₂ N	D (3.3)	HN(CH ₃) ₂ (6.1) ^k	H ₂ O (80) ^l	0	2.5	55	AcOEt	223-225
27	Cl	(CH ₃) ₂ N	CH	(CH ₃) ₂ N	19 (5.0)	NHCH ₂ CH ₂ NH ₂ (9.0) ^k	EtOH (25) ^l	40	50 min	42	MeOH/H ₂ O	51-52
28	Cl	(CH ₃) ₂ N	CH	H ₂ N	E (6.1)	NH ₂ (30) ^k	EtOH	120	18	52	EtOH/H ₂ O	153-155

^a All reported compounds showed correct microanalyses (C, H, N); structural elucidation was made by ¹H NMR, IR, and/or mass spectra.^b 1 N aqueous solution. ^c The carboxylic group was activated by 2.5 mL (26.1 mmol) of ethyl chloroformate and 2.5 mL (17.9 mmol) of Et₃N.^d This reaction was made in the presence of 2.7 mL (24.7 mmol) of anisole. ^e This reaction was made in the presence of 2.0 mL (18.4 mmol) of anisole. ^f 2.50 g (23.6 mmol) of Na₂CO₃ was added. ^g 1.30 g (12.3 mmol) of Na₂CO₃ was added and the product was purified by chromatography on Kieselgel. ^h 33% aqueous solution; this reaction was made in the presence of 1.6 mL (33.0 mmol) of Et₃N. ⁱ 33% aqueous solution; this reaction was made in the presence of 2.3 mL (16.5 mmol) of Et₃N. ^j 33% aqueous solution. ^k The hot solution of E in acetone was poured on 150 g of cracked ice and dimethylamine was slowly added, mp (n-PrOH/H₂O) 68-69 °C, ref 9b. ^l Mp (EtOH) 220-222 °C, ref 9b. ^m Mp (sublimation) 52.5 °C, ref 9a. ⁿ 10% ethanolic solution; this reaction was made in a Carius tube, mp (EtOH/H₂O) 151 °C, ref 9a. ^o A = 2,3-(CH₃)₂C₆H₃O, B = 2,3-(CH₃)₂C₆H₃NH, C = 2,3-(CH₃)₂C₆H₃NH₂, D = 2,4-dichloro-6-amino-1,3,5-triazine, E = 4,6-dichloro-2-(dimethylamino)pyrimidine.

the derivatives 14a-c, 15a-c, and 16b,c, respectively.

The hydrolysis of esters 15a-c and 16b,c to the related acids 17a-c and 18b could be carried out in diluted ethanolic sodium hydroxide.

A shorter synthesis was set up to prepare 14b and 18b on a large scale. 2,3-Dimethylaniline was condensed with 2,4,6-trichloropyrimidine¹⁹ to give 2,4-dichloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]pyrimidine,²⁰ which was transformed subsequently into 14b by reacting with dimethylamine and into 18b by treatment with ethyl glycinate and subsequent basic hydrolysis of the ester group (Scheme IV).The condensation of cyanuric chloride with 2,3-dimethylaniline afforded 2,4-dichloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-1,3,5-triazine,²² which provided the monochlorotriazines 23a-d by reaction with dimethylamine or ethyl esters of glycolic acid, thioglycolic acid, or N-methylglycine (Scheme V). The hydrolysis of the ester groups of 23a,b with diluted ethanolic sodium hydroxide provided the acids 24a,b; under the same reaction conditions, starting from ethyl [4-chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]thioacetate (23c), the acid [4-ethoxy-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-

Table II. Serum Cholesterol, Triglycerides, and α -Lipoprotein Cholesterol in Control Rats or Rats Given the Standards (1d, 1e, 2) or the Investigational Compounds

compds	no. of animals	std	dose, mg/kg	cholesterol, mg/100 mL			α -cholesterol, % vs. cholesterol			triglycerides, mg/100 mL			LD ₅₀ , mg/kg
				M \pm SE	% controls	P vs. controls	M \pm SE	% controls	P vs. controls	M \pm SE	% controls	P vs. controls	
control	40			72.0 \pm 1.87			69.6 \pm 2.12			105.9 \pm 4.11			
std 1d	30		50	55.1 \pm 1.87	-23.5	<0.001	75.1 \pm 1.63	+8.1	ns	73.2 \pm 3.86	-30.9	<0.001	1050
control	10			81.8 \pm 4.00			72.7 \pm 3.59			94.9 \pm 5.20			
std 1a	10		50	62.5 \pm 3.69	-23.6	<0.01	81.7 \pm 2.61	+12.4	ns	61.5 \pm 4.64	-35.2	<0.001	<2500
control	30			86.4 \pm 5.80			71.0 \pm 2.03			123.0 \pm 5.46			
std 2	30		200	74.9 \pm 2.51	-13.3	ns	73.3 \pm 1.73	+3.2	ns	111.3 \pm 4.23	-9.5	ns	1000
control	20			72.8 \pm 2.40			69.9 \pm 3.82			111.1 \pm 4.95			
18b	19	1d	50	63.6 \pm 1.66	-12.6	<0.01	76.7 \pm 1.54	+9.8	ns	71.6 \pm 4.19	-35.5	<0.001	1020
17b	10	1d	50	57.3 \pm 2.81	-21.3	<0.001	83.8 \pm 2.60	+19.9	<0.01	67.3 \pm 5.97	-39.4	<0.001	1085
12d	10	1d	50	63.2 \pm 4.63	-13.2	ns	67.7 \pm 3.40	-3.1	ns	96.5 \pm 5.36	-13.1	ns	
control	10			80.1 \pm 3.16			69.4 \pm 3.12			82.9 \pm 7.24			
1b	10	1d	50	67.7 \pm 2.64	-15.5	<0.01	74.3 \pm 2.20	+7.1	ns	56.4 \pm 6.24	-32.0	<0.05	1290
1a	10	1d	50	69.4 \pm 3.68	-13.4	<0.05	72.2 \pm 3.17	+4.0	ns	55.6 \pm 3.21	-32.9	<0.01	1920
control	10			62.4 \pm 2.90			68.7 \pm 2.48			118.6 \pm 7.44			
14b	10	1d	50	57.8 \pm 3.92	-7.4	ns	69.6 \pm 2.46	+1.3	ns	96.5 \pm 7.19	-18.6	<0.05	<2500
12b	10	1d	50	54.2 \pm 2.37	-13.1	<0.05	72.3 \pm 2.53	+5.2	ns	106.1 \pm 5.81	-10.5	ns	1250
control	10			69.7 \pm 4.47			71.0 \pm 3.07			115.6 \pm 12.60			
17a	10	1d	50	67.1 \pm 3.75	-3.7	ns	74.0 \pm 1.86	+4.2	ns	91.1 \pm 7.99	-21.2	ns	1210
control	10			80.5 \pm 6.85			63.1 \pm 4.42			98.9 \pm 4.19			
18c	10	1d	50	68.4 \pm 4.90	-20.9	ns	77.0 \pm 5.01	+22.0	ns	50.0 \pm 5.92	-49.4	<0.001	995
25	10	1d	200	84.8 \pm 6.23	-2.0	ns	70.0 \pm 1.20	+10.9	ns	56.1 \pm 5.67	-43.3	<0.001	<2000
control	10			69.4 \pm 3.38			87.5 \pm 2.74			105.2 \pm 4.22			
14c	10	1d	200	63.2 \pm 2.26	-8.9	ns	90.0 \pm 3.39	+2.9	ns	89.8 \pm 8.04	-14.6	ns	<2500
17c	10	1d	50	66.4 \pm 2.09	-4.3	ns	87.2 \pm 2.08	-0.3	ns	80.7 \pm 3.77	-23.3	<0.001	1070
control	10			81.8 \pm 4.00			72.7 \pm 3.59			94.9 \pm 5.20			
8	10	1e	50	65.7 \pm 3.53	-19.7	<0.01	76.6 \pm 3.42	+5.3	ns	64.3 \pm 3.67	-32.2	<0.001	2500
control	10			81.8 \pm 5.64			73.9 \pm 3.22			115.9 \pm 7.41			
24a	10	2	200	76.8 \pm 5.70	-6.1	ns	79.8 \pm 1.83	+8.3	ns	74.6 \pm 8.19	-35.6	<0.001	1215
24b	10	2	200	72.0 \pm 4.52	-12.0	ns	82.1 \pm 2.26	+11.1	<0.05	65.5 \pm 5.66	-43.5	<0.001	1180
control	10			97.3 \pm 16.24			63.8 \pm 3.90			120.8 \pm 9.27			
11a	10	2	200	76.3 \pm 3.66	-21.6	ns	73.2 \pm 2.68	+14.7	ns	95.6 \pm 7.85	-20.9	ns	1845
14a	10	2	200	76.7 \pm 4.09	-21.2	ns	72.6 \pm 3.30	+13.8	ns	102.0 \pm 8.87	-15.6	ns	<2000
control	10			80.2 \pm 3.24			75.2 \pm 2.40			132.2 \pm 11.46			
23d	10	2	200	80.8 \pm 3.18	+0.7	ns	78.6 \pm 2.69	+4.5	ns	91.4 \pm 5.10	-30.9	<0.01	<2000
24c	10	2	200	70.3 \pm 3.94	-12.3	ns	82.2 \pm 2.02	+9.3	<0.05	76.1 \pm 3.80	-42.4	<0.001	1120
control	10			74.1 \pm 1.74			74.7 \pm 4.05			121.1 \pm 10.63			
26	10	2	200	105.6 \pm 5.53	+42.5	<0.001	85.4 \pm 3.33	+14.3	ns	78.2 \pm 5.84	-35.4	<0.01	<2000
28	10	2	200	71.4 \pm 3.15	-3.6	ns	67.4 \pm 2.85	+17.0	<0.05	89.9 \pm 4.71	-25.8	<0.01	<2500
control	10			75.1 \pm 5.19			73.3 \pm 2.69			114.6 \pm 9.26			
14b	10	2	200	68.0 \pm 2.05	-9.5	ns	90.5 \pm 2.99	+9.8	ns	74.1 \pm 7.45	-35.3	<0.01	<2500
1c	10	2	50	63.5 \pm 4.17	-15.4	ns	78.6 \pm 4.08	+7.2	ns	46.9 \pm 4.89	-59.1	<0.001	1010
control	10			62.5 \pm 4.53			75.3 \pm 2.37			101.0 \pm 7.07			
11b	10	2	200	65.8 \pm 3.36	+5.3	ns	74.4 \pm 2.79	-1.2	ns	79.1 \pm 5.32	-21.7	<0.05	1780
27	10	2	200	103.7 \pm 5.29	+65.9	<0.001	75.7 \pm 2.18	+0.5	ns	61.4 \pm 4.37	-39.2	<0.001	<2500

* Not significant = ns.

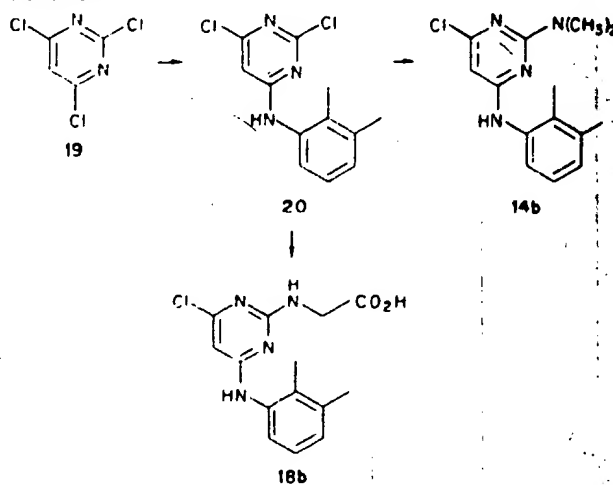
yl[thio]acetic acid (24c) was obtained as the main reaction product. Compounds 25-28 were synthesized according to a previously described method.^{23,24}

Table I shows the various synthesized compounds and their physical and chemical properties. Table V gives physical and chemical properties of the intermediate compounds used in the synthesis.

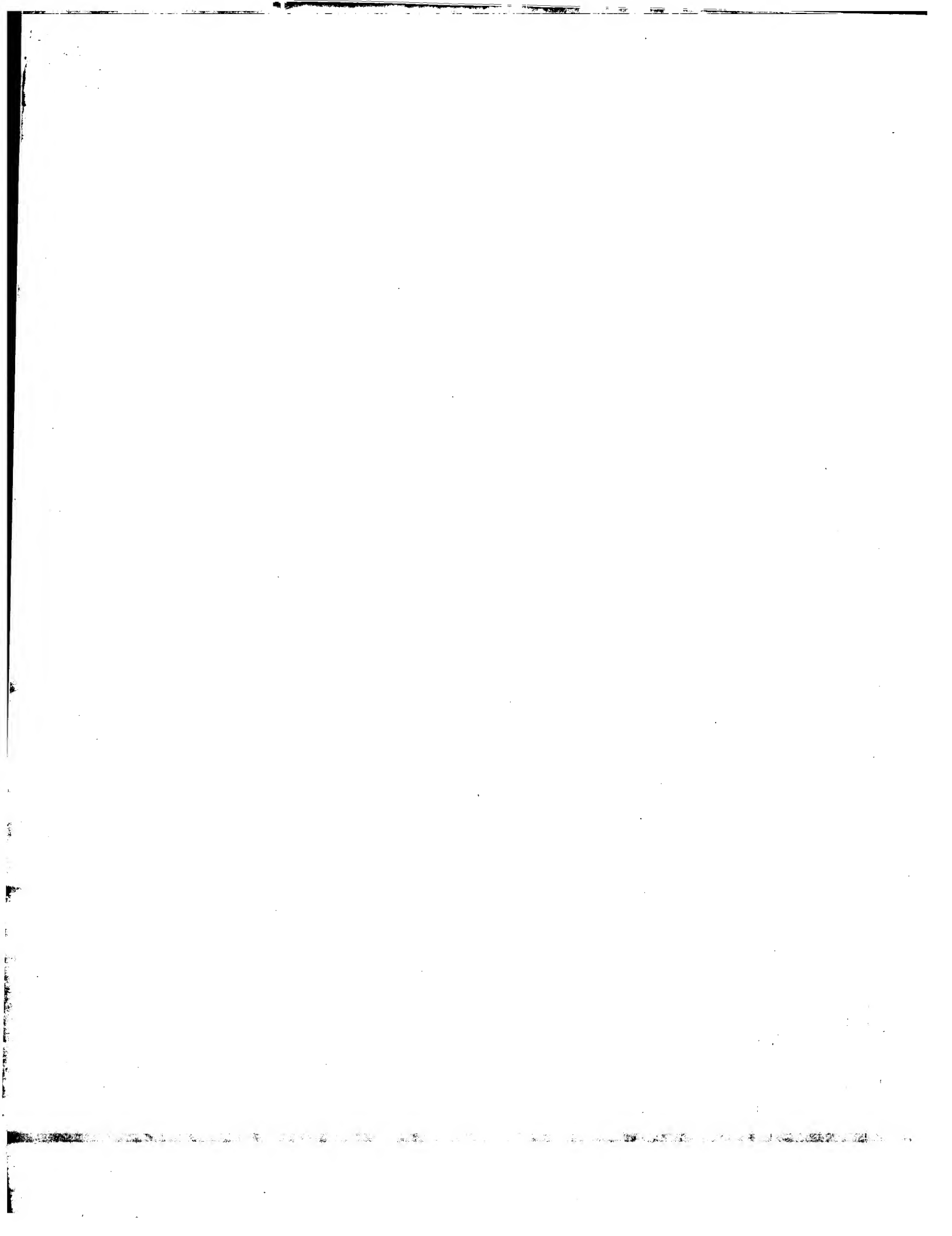
Pharmacology

First Investigation. The hypolipidemic activity of the synthesized compounds was assessed in Sprague-Dawley male rats, checking the variations induced in serum cholesterol, triglycerides, and lipoprotein α -cholesterol vs. the controls and a standard reference drug, which was selected on the basis of the structural relationship with the investigational compound: the test compound was given at the dose of 50 mg/kg when the standards were 1d,e or at the dose of 200 mg/kg when the standard was metformin.

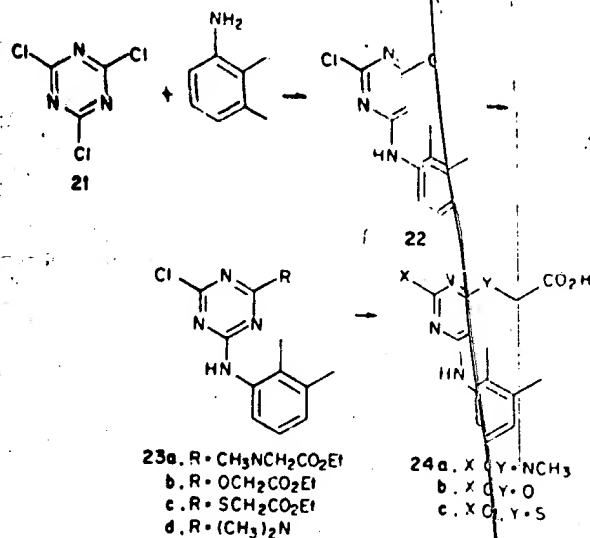
Scheme IV

(23) Boon, W. R. *J. Chem. Soc.* 1952, 14, 1532.(24) Pearlman, W. M.; Banks, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 3726.

The data obtained is given in Table II. The values, expressed in mg/100 mL of serum, are of the total ch le-



Scheme V



sterol, triglycerides in the control rats, in rats given the standard and the investigational compounds, represent variations vs. controls and the statistical significance of the variations vs. the controls and vs. the standard. Lipoprotein α -cholesterol is expressed as percent serum total cholesterol.

Second Investigation. The effect of the above mentioned five compounds was assessed on the serum levels of cholesterol and triglycerides as well as on the liver weight of Sprague-Dawley rats with a hyperlipidemia induced by a Nath's diet²⁵ (Table III). The investigational compounds 14b and 24c are active on serum triglycerides; 8, 17b, and 18b reduce serum cholesterol and triglycerides; all the compounds are significantly less active than the standard. At the end of the 15 days of feeding with the Nath's diet, the liver weight of the rats given the five compounds is significantly lower than that of the animals given the standard. Liver weight of the animals treated with 14b and 18b did not differ significantly from the weight observed in the controls.

Discussion

The data reported in Table II on the hypolipidemic activity of the new compounds led to the assessment of a relationship between structure and activity. The performed substitutions reduce the hypolipidemic activity; the decrease of hypolipidemic activity is low when the thioacetic side chain, in position 2 of the pyrimidine ring (1d), is replaced with a glycine (18b,c) or with an oxyacetic residue (17b,c) and becomes remarkable when the same chain is reduced to thiol (11a,b) or S-alkyl (12b,d) groups. The substitution of the thioacetic residue with a dimethylamino group (14a-c, 27, 28) or the introduction of the 1,3,5-triazine ring (23d, 24a-c, 25, 26), in replacement of the pyrimidine ring, leads to compounds that exert a statistically significant activity on serum triglycerides and non on cholesterol. The compound, with an ethoxy group replacing chlorine in position 4, still keeps its hypolipidemic activity, which is significantly lower compared with that of the standard. The replacement of the (2,3-dimethylphenyl)amino residue of 1d, 14b, 17b with a (2,3-dimethylphenyl)oxy residue (1b, 14a, 17a) results in a marked decrease of activity. Feeding rats with the Nath's diet pointed out the hypolipidemic activity of the five

Table III. Variations of Serum Cholesterol, Triglycerides, and Liver Weight in Rats Fed the Hyperlipidemic Nath's Diet

compd.	dose, mg/kg	cholesterol, mg/100 mL			triglycerides, mg/100 mL			liver wt., g/100 g of bdw		
		M \pm SE	% controls	P vs. controls	M \pm SE	% controls	P vs. controls	M \pm SE	% controls	P vs. controls
control		735.7 \pm 60.8			318.6 \pm 33.8			5.70 \pm 0.15		
std 1d	50	331.7 \pm 17.1	-54.9	<0.001	123.2 \pm 12.7	-61.3	<0.001	8.23 \pm 0.26	+44.4	<0.001
8	50	479.8 \pm 31.4	-34.8	<0.01	206.6 \pm 25.2	-35.1	<0.05	6.85 \pm 0.26	+20.2	<0.001
14b	200	771.3 \pm 94.0	+4.8	ns ^a	182.1 \pm 35.9	-42.8	<0.01	5.97 \pm 0.09	+4.7	ns
17b	50	548.8 \pm 40.6	-25.4	<0.05	215.6 \pm 17.8	-32.3	<0.05	6.29 \pm 0.17	+10.3	<0.05
control		1020.9 \pm 88.3			344.8 \pm 21.2			6.08 \pm 0.10		
std 1d	50	541.2 \pm 32.6	-47.0	<0.001	92.4 \pm 5.9	-73.2	<0.001	8.85 \pm 0.25	+45.6	<0.001
24c	50	1054.8 \pm 82.5	+3.3	ns	214.3 \pm 20.5	-37.8	<0.001	6.53 \pm 0.08	+7.4	ns
control		289.3 \pm 41.3			331.2 \pm 15.6			5.02 \pm 0.17		
18b	6.25	257.4 \pm 21.6	-11.0	ns	205.2 \pm 18.7	-38.0	<0.001	4.82 \pm 0.11	-3.9	ns
	12.5	264.2 \pm 39.2	-8.7	ns	263.8 \pm 16.2	-20.3	<0.001	5.14 \pm 0.12	+2.4	ns
	25.0	215.4 \pm 14.2	-25.5	<0.05	312.1 \pm 30.9	-5.8	ns	5.31 \pm 0.14	+5.7	ns

^a Control rats and rats given the standard (1d) or the investigational compounds. ^b As asterisk indicates that hyperlipidemic Nath's diet, with a lower cholesterol and cholic acid content (0.5%) was used in this test. ^c Not significant = ns.

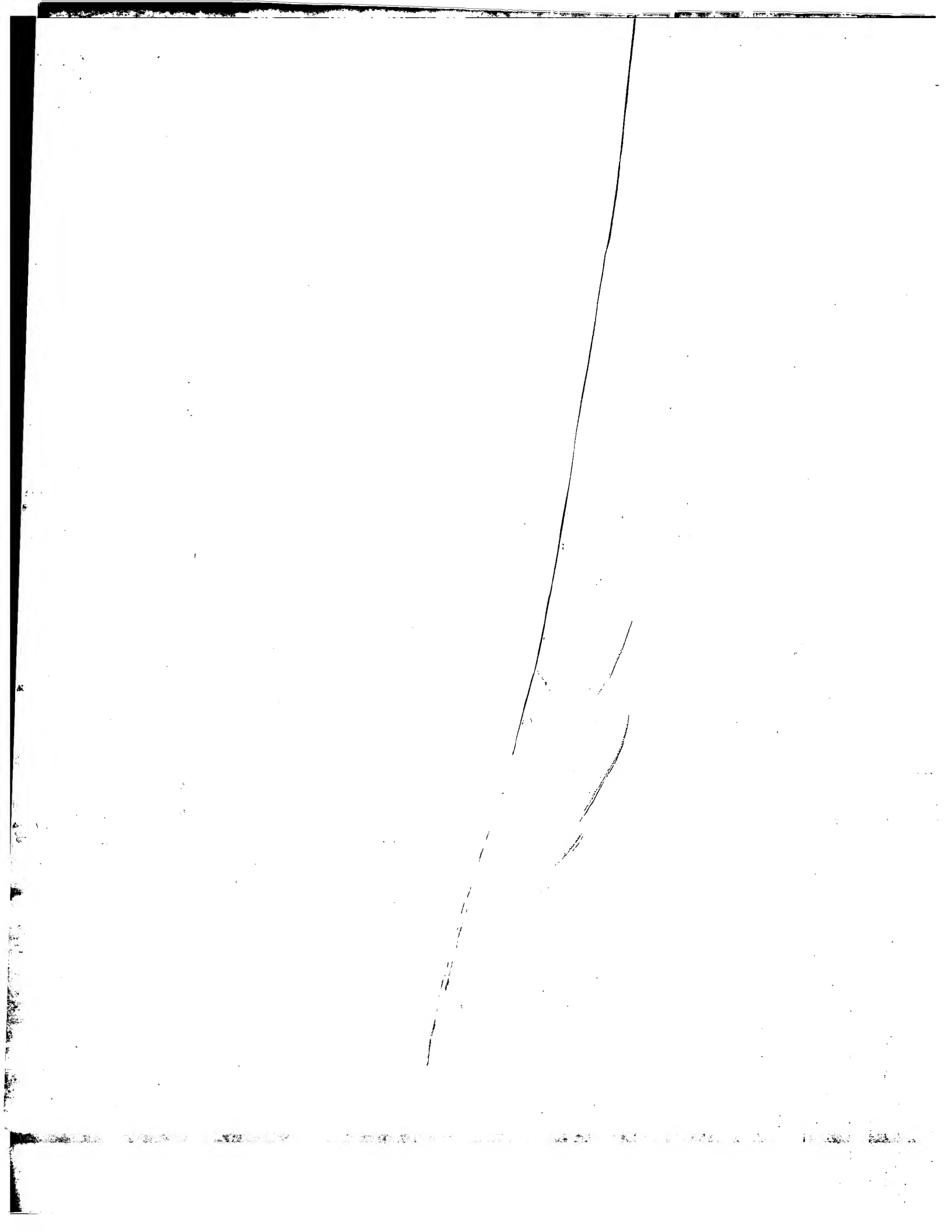


Table IV. Liver Weight, Liver Enzymes, Peroxisomal Proliferation, and M/80000 Peptide in F 344 Rats Given Hypolipidemic Agents

compd	treatment, weeks	body wt. g	liver wt. g/100 g of bdw	liver catalase, units/mg of pr. min	liver carnitine acetyltransferase, units/mg of protein	enoyl-CoA hydratase, μ moles/min of mg of protein ¹	[1- ¹⁴ C]-palmitoyl-CoA oxid., μ mol/min mg	peroxisome proliferation	M, 80000 peptide
8	7	192	5.9	67.5	nt	nt	nt	++	+
14b	6	268	3.9	38	7	3.8	0.015	n ^a	nt ^a
17b	7	245	4.5	77	10	2.5	0.088	++++	+++
18b	7	266	4.2	61	11	3.7	0.056	++	+
24c	10	248	3.1	50	nt	nt	nt	n	nt
control		272	3.8	47	6	0.4	0.015	n	nt

^aNormal = n, not tested = nt.

selected compounds: 8, 27b, and 18b, although less active than the standard, decrease serum cholesterol and triglycerides; 14b and 24c are only effective on serum triglycerides: the liver weight, which in the case of the standard compound (1d) increases markedly (+44%) vs. the controls, does not increase in the case of compounds 14b and 18b or only increased mildly in the case of 24c. Compounds 8 and 17b, on the other hand, show a statistically significant increase (Table III). The peroxisomal increase, which in the case of compound 17b is still highly evident, is reduced by half in the case of 18b and is practically nil in the case of 14b (Table IV).

The data on the liver weight changes were confirmed by an investigation on Fischer rats²⁶ that assessed not only the weight of the organ but also the variations of some liver enzymes (catalase, carnitine acetyltransferase, enoyl-CoA hydratase, enzymes involved in the β -oxidation of long-chain fatty acids) and the peroxisomal proliferation. This investigation shows that 14b and 24c have no effect on liver weight activity, catalase and peroxisomal proliferation: compounds 8 and 18b induce a mild peroxisomal proliferation. While 18b causes no significant increase in liver weight, 8 induces a marked increase.

Compound 17b increases liver weight and the activity of catalase and other investigated enzymes and activates peroxisomal proliferation. Finally, the investigation demonstrated a relationship between peroxisomal proliferation and the presence of a peptide, molecular weight 80000, which represents a peptide fraction increased selectively by various hypolipidemic proliferators.²⁷ The results of this investigation are summarized in Table IV.

Experimental Section

Chemistry. Melting points were determined on a Büchi-Tottoli melting point apparatus and are uncorrected. Microanalyses were performed by the Microanalytical Laboratories of the Institute of Organic Chemistry, University of Milan, on a Perkin-Elmer 240 elemental analyzer. Analytical results were within $\pm 0.4\%$ of the theoretical values for C, H, N in all cases. Each sample was homogeneous by TLC. IR, ¹H NMR, and mass spectra were compatible with the assigned structures. IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer 257 spectrophotometer. ¹H NMR spectra were determined with a Varian XL-100 (100 MHz) instrument equipped with a Fourier transform using Me₄Si as an internal standard. Spectral data are given for sample compounds. Chemical shifts are reported as values; the abbreviations s, br s, d, t, q, m refer to singlet, broad singlet, doublet, triplet, quartet, and multiplet, respectively, and the number in parentheses refers to the number of protons represented by the given signal. Mass spectra were measured on a Varian MATT 112 spectrometer. General reaction conditions are given once; other conditions are

reported in Table V. The yields for the products obtained were not optimized.

2-[(4-Methoxybenzyl)thio]-4,6-(1H,5H)-pyrimidinedione (4b). To a solution of 3 (15.0 g, 0.104 mol) in EtOH (90 mL) and water (90 mL) were added a solution of NaOH (3.1 g, 0.128 mol) in EtOH (35 mL) and water (35 mL). 1-(Chloromethyl)-4-methoxybenzene (18.7 g, 0.119 mol) was added dropwise, and the reaction mixture was heated with stirring for 60 min at 60 °C. After the mixture was cooled in an ice bath for 2 h, the precipitate was filtered, washed with water, and dried under vacuum over CaCl₂ to give 15.2 g (55.0%) of pure 4b, which was used as such in the following reaction: mp (EtOH) 290 °C; ¹H NMR (Me₂SO-*d*₆) δ 3.73 (s, 3 H, CH₃O), 4.32 (s, 2 H, CH₂S), 5.17 (s, 1 H, CH pyrimidine), 6.77–7.47 (m, 4 H, CH phenyl); IR (KBr) 3400, 2930, 1645, 1550, 1225, 1030 cm⁻¹. Anal. (C₁₂H₁₂N₂O₃S) C, H, N.

2-(Octylthio)-4,6-(1H,5H)-pyrimidinedione (4d). To a 40% aqueous solution of tetrabutylammonium hydroxide (20.0 g, 30.9 mmol) was added 4.0 g (27.7 mmol) of 3. The reaction mixture was stirred for 10 min, washed with CHCl₃ (50 mL), and filtered. The solid salt was dried over CaCl₂ under vacuum to give 9.5 g (24.6 mmol) of anhydrous compound, which was dissolved in MeOH (140 mL). To this solution was added 1-iodooctane (23.7 mL, 130 mmol), and the reaction mixture was refluxed for 8 h. The solvent was partially removed under reduced pressure, the residue (35 mL) was diluted with water, and the separated tarry oil was crystallized from AcOEt to give 4.5 g (63.0%) of pure 4d: mp 163–165 °C; ¹H NMR (Me₂SO-*d*₆) δ 0.75–1.55 (m, 15 H, (CH₂)₆CH₃), 3.10 (t, 2 H, SCH₂), 5.18 (s, 1 H, CH pyrimidine); IR (KBr) 3400, 2925, 1645, 1425, 1220 cm⁻¹. Anal. (C₁₂H₂₀N₂O₂S) C, H, N.

4,6-Dichloro-2-[(4-methoxybenzyl)thio]pyrimidine (5b). To a solution of 4b (45.0 g, 0.170 mol) in POCl₃ (320 mL) was added 45 mL (0.283 mol) of *N,N*-diethylaniline, and the reaction mixture was refluxed for 8 h. Most of POCl₃ was distilled and the residue was poured with stirring upon 1 kg of cracked ice. The separated tarry oil was extracted with AcOEt; combined organic layers were washed with brine to neutrality, dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure, bp 174 °C (0.05 mmHg), yield 31.5 g (61.5%). An analytical sample was redistilled to obtain a white oil, which solidified on standing: mp 48–49 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.73 (s, 3 H, CH₃O), 4.29 (s, 2 H, CH₂), 6.79 (d, 2 H, CH phenyl), 6.97 (s, 1 H, pyrimidine), 7.30 (d, 2 H, CH phenyl); IR (CHCl₃) 1610, 1530, 1280, 1185, 1100, 1030 cm⁻¹. Anal. (C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂S) C, H, N.

Ethyl [[4-Chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)oxy]-2-pyrimidinyl]thio]acetate (5b). To a solution of ethyl [[4,6-dichloro-2-pyrimidinyl]thio]acetate (5a) (12.5 g, 46.8 mmol) in EtOH (80 mL) at 45 °C was added a solution of 2,3-dimethylphenol (6.10 g, 50.0 mmol) and NaOH (1.86 g, 46.5 mmol) in EtOH (80 mL). The reaction mixture was refluxed for 4 h and filtered. The organic phase was partially evaporated under reduced pressure, diluted with water, and filtered. The precipitate was recrystallized from EtOH to give 8.5 g (51.5%) of pure 5b: mp 87–88 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.68 (t, 3 H, CH₃CH₂), 2.59 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.92 (s, 3 H, CH₃Ph), 4.49 (s, 2 H, CH₂S), 4.96 (q, 2 H, CH₂CH₃), 7.50 (s, 1 H, CH pyrimidine), 7.80–8.40 (m, 3 H, CH phenyl); IR (KBr) 3055, 1735, 1550, 1460, 1400, 1325 cm⁻¹; MS, *m/z* 352 (M⁺), 307

(26) Reddy, J. K., unpublished results.

(27) Svoboda, D. J.; Azarnoff, D. L. *Cancer Res.* 1979, 39, 3419.

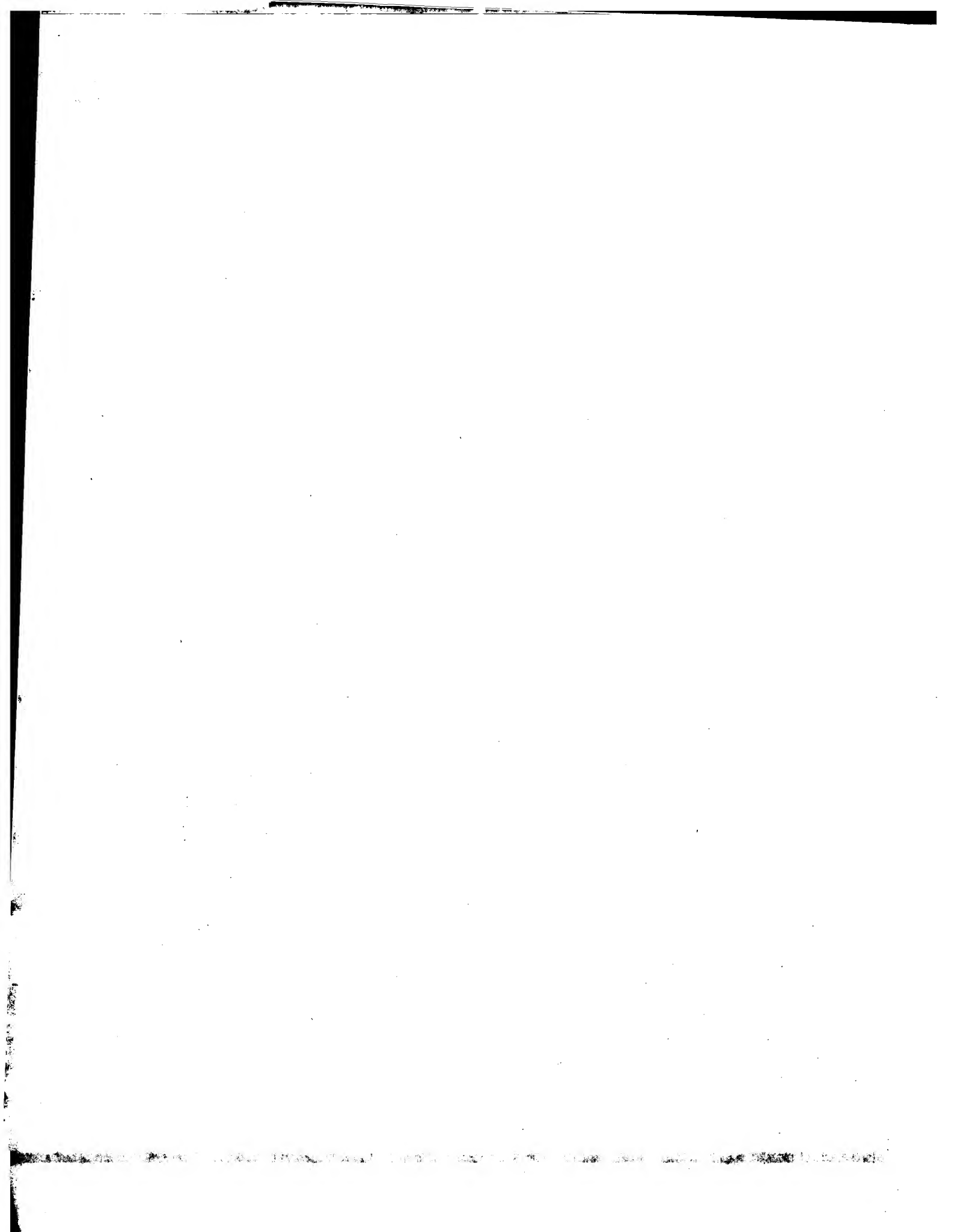


Table V.* Physical and Chemical Properties of Intermediate Compounds

no.	X	Y	Z	W	SM (wt. g)	reagent (vol. mL)	solvent (vol. mL)	temp. °C	time, h	yield, %	cryst'n solvent	mp, °C
4a	OH	SCH ₂ CO ₂ Et	CH	OH	3 (5.0)	BrCH ₂ CO ₂ Et (4.5)	EtOH/H ₂ O (30/30)	60	1.5	75 ^c	EtOH/H ₂ O	195-196
4c	OH	SCH ₃	CH	OH	3 (5.6)	CH ₃ I ^d (2.8)	H ₂ O (50)	20	1.0	89 ^e	H ₂ O	>350
5a	Cl	SCH ₂ CO ₂ Et	CH	Cl	4a (2.5)	POCl ₃ (50)	POCl ₃	107	13.0	83 ^f	n-hexane	70-72
5c	Cl	SCH ₃	CH	Cl	4c (3.5)	POCl ₃ (25)	POCl ₃	107	2.0	70 ^h	MeOH/ H ₂ O	40-41
5d	Cl	SC ₆ H ₁₁	CH	Cl	4d (6.5)	POCl ₃ (50)	POCl ₃	107	8.0	68		oil
6a	Cl	SCH ₂ CO ₂ Et	CH	(CH ₃) ₂ N	5a (6.0)	(CH ₃) ₂ NH ⁱ (6.4)	CH ₃ CN (25)	20	1.0	58	CH ₃ CN	97-98
6c	Cl	SCH ₂ CO ₂ Et	CH	B ^a	5a (1.1)	B ^a (0.62)	EtOH (10)	80	24.0	33		oil
6d	Cl	SCH ₂ CO ₂ Et	CH	A	5a (5.0)	A ^a (2.5)	EtOH (16)	80	24.0	87 ^m	EtOH	88-90
1d	Cl	SCH ₂ CO ₂ H	CH	A	6c (6.3)	NaOH ⁿ (3.7)	EtOH (7.5)	80	2 min	80 ⁿ	AcOEt	151-153
10a	Cl	4-CH ₃ O- C ₆ H ₄ CH ₂ S	CH	A	5b (2.0)	A ^a (1.6)	CH ₃ CN (10)	83	36.0	55	benzene/n- hexane	118-119
10b	Cl	4-CH ₃ O- C ₆ H ₄ CH ₂ S	CH	B	5b (1.2)	B ^a (1.1)	CH ₃ CN (6.0)	83	96.0	41	AcOEt/n- hexane	95-97
12a	Cl	SCH ₃	CH	C	5c (1.5)	C ^a (0.95 g)	EtOH (30)	80	0.5	70	EtOH	104-105
12c	Cl	SCH ₃	CH	B	5c (5.0)	B ^a (4.0)	CH ₃ CN (50)	83	48.0	46	CH ₃ CN	121-123
13b	Cl	SO ₂ CH ₃	CH	A	12b (3.4)	H ₂ O ₂ ^j	AcOH (34)	20	16.0	80	AcOEt/n- hexane	140-142
13c	Cl	SO ₂ CH ₃	CH	B	12c (1.3)	H ₂ O ₂ ^j (1.6)	AcOH (13)	20	16.0	90	AcOEt	182-183
15b	Cl	OCH ₂ CO ₂ Et	CH	A	13b (4.0)	HOCH ₂ CO ₂ Et ^k (8.0)	HOCH ₂ C- O ₂ Et	20	0.3	71	AcOEt/n- hexane	96-98
15c	Cl	OCH ₂ CO ₂ Et	CH	B	13c (3.4)	HOCH ₂ CO ₂ Et ^k (8.0)	HOCH ₂ C- O ₂ Et	20	1.5	82	AcOEt/n- hexane	90-92
16b	Cl	HNCH ₂ - CO ₂ Et	CH	A	13b (5.6)	HCl-H ₂ NCH ₂ - CO ₂ Et ^l (5.4)	EtOH (55)	80	18.0	85	AcOEt/n- hexane	164-166
16c	Cl	HNCH ₂ - CO ₂ Et	CH	B	13c (5.9)	HCl-H ₂ NCH ₂ - CO ₂ Et ^l (5.4)	EtOH (40)	80	20.0	48	AcOEt	154-156
23a	Cl	CH ₃ NCH ₂ - CO ₂ Et	N	A	22 (1.3)	CH ₃ NHCH ₂ CO ₂ Et ^m (0.6 g)	CHCl ₃ (50)	10	20 min	82	AcOEt	92-93
23b	Cl	OCH ₂ CO ₂ Et	N	A	22 (4.0)	HOCH ₂ CO ₂ Et ⁿ (1.6)	DME (36)	35	1.0	86	AcOEt/n- hexane	80-82

* All reported compounds showed correct microanalyses (C, H, N); structural elucidation was made by ¹H NMR, IR, and/or mass spectra. ^a 1.54 g of NaOH was used to generate the sodium salt of thiobarbituric acid. ^b Yield 72%, mp (EtOH/H₂O) 194-195 °C, ref 3a. ^c 47.0 g of KOH was used to generate the potassium salt of thiobarbituric acid. ^d Yield 76%, mp (H₂O) 360 °C, ref 25. ^e The reaction was made in the presence of 9.76 mL of *N,N*-diethylaniline. ^f Yield 61%, mp (petroleum ether) 61-62 °C, ref 3a. ^g Yield 64%, mp (MeOH/H₂O) 43 °C, ref 25. ^h Purification was made by chromatography on Kieselgel (benzene/*n*-hexane). ⁱ 33% aqueous solution. ^j 0.47 g of Na₂CO₃ was added to the reaction mixture and the product was purified by chromatography on Kieselgel (CHCl₃/MeOH). ^k 1.14 g of Na₂CO₃ was added to the reaction mixture. ^l Yield 95%, mp (EtOH) 87-91 °C, ref 3a. ^m 30% aqueous solution. ⁿ Yield 69%, mp (AcOEt) 150-153 °C, ref 3a. ^o 0.31 g of NaOH was used to form the sodium salt of 2,3-dimethylphenol. ^p 3.20 g of Na₂CO₃ was added to the reaction mixture. ^q 30% aqueous solution; the reaction was made in the presence of 7.0 mg of Na₂WO₄. ^r 0.45 g of 100% NaH was used to form the sodium salt of ethyl glycolate. ^s 0.87 g of 100% NaH was used to liberate glycine from its hydrochloride salt; 5.0 mL of Et₃N was added. ^t 0.7 mL of Et₃N was added. ^u 385 mg of 100% NaH was used to generate the sodium salt of ethyl glycolate. ^v A = 2,3-(CH₃)₂C₆H₃NH, B = 2,3-(CH₃)₂C₆H₃NCH₃, C = 2,3-(CH₃)₂C₆H₃O, A' = 2,3-(CH₃)₂C₆H₃NH₂, B' = 2,3-(CH₃)₂C₆H₃NHCH₃, C' = 2,3-(CH₃)₂C₆H₃OH.

(M* - OC₂H₅), 279 (M* - CO₂C₂H₅), 265 (M* - CH₂CO₂C₂H₅), 233 (M* - SCH₂CO₂C₂H₅). Anal. (C₁₆H₁₇ClN₂O₃S) C, H, N. **[[4-Chloro-6-[(methyl(2,3-dimethylphenyl)amino)-2-pyrimidinyl]thio]acetic Acid (1c).** To a refluxing suspension of 6c (5.0 g, 13.7 mmol) in EtOH (45 mL) was rapidly added 27 mL of 1 N NaOH. After refluxing for 5 min, EtOH was distilled under reduced pressure, and the resulting mixture was diluted with water (40 mL) and extracted with Et₂O (2 × 30 mL). The water layer was acidified with concentrated hydrochloric acid and the solid was filtered, washed to neutrality with water, and recrystallized from AcOEt/*n*-hexane to provide 3.5 g (75.8%) of pure 1c: mp 174-176 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.27 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.62 (s, 3 H, CH₃Ph), 3.77 (s, 3 H, CH₃N), 4.30 (s, 2 H, SCH₂), 6.25 (br s, 1 H, CH pyrimidine), 7.40-8.00 (m, 3 H, CH phenyl), 11.70 (br s, 1 H, CO₂H); IR (KBr) 3420, 2920, 1720, 1550, 1400, 1365 cm⁻¹. Anal. (C₁₅H₈ClN₂O₃S) C, H, N.

[[4-Ethoxy-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]thio]acetic Acid (7). To an ethanol solution of sodium ethylate (0.77 g, 33.5 mmol of Na in 25 mL of absolute EtOH) was added 5.12 g (15.8 mmol) of [[4-chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]thio]acetic acid (1d). The reaction mixture was refluxed for 7 h, poured on cracked ice (70 mL), and filtered. The liquid phase was acidified with HCl (12% aqueous

solution) to pH 1, and the resulting precipitate was filtered, chromatographed on Kieselgel, and finally recrystallized from AcOEt to give 1.68 g (32.0%) of pure 7: mp 190-193 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (t, 3 H, CH₃CH₂), 2.23 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.42 (s, 3 H, CH₃Ph), 4.00 (s, 2 H, SCH₂), 4.52 (q, 2 H, CH₂CH₃), 5.65 (s, 1 H, CH pyrimidine), 7.35-7.65 (m, 3 H, CH phenyl); IR (KBr) 3250, 3150, 3050-2600, 1720, 1550 cm⁻¹. Anal. (C₁₆H₁₉N₂O₃S) C, H, N.

[[4-Ethoxy-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]thio]-N-(2-hydroxyethyl)acetamide (8). To a suspension of 7 (5.0 g, 15.0 mmol) and Et₃N (2.5 mL, 17.9 mmol) in anhydrous EtOH-free CHCl₃ (4.5 mL) was slowly added 2.5 mL (31.8 mmol) of ethyl chloroformate in 10 mL of CHCl₃ under nitrogen atmosphere at -10 °C. After 5 min at -10 °C a solution of ethanolamine (1.0 mL, 16.6 mmol) was dropped in CHCl₃ (10 mL); stirring was continued for 90 min at room temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. Combined organic layers were washed once with saturated sodium hydrogen carbonate solution and then with water and dried with Na₂SO₄. Evaporation under reduced pressure and chromatography on Kieselgel gave 3.3 g (58.4%) of pure 8: mp (AcOEt/petroleum ether) 112-114 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (t, 3 H, CH₃CH₂), 2.25 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.42 (s, 3 H, CH₃Ph),

3.35–3.95 (m, 4 H, CH_2CH_2), 3.95 (s, 2 H, CH_2S), 4.51 (q, 2 H, CH_2CH_2), 5.75 (s, 1 H, CH pyrimidine), 7.20–7.60 (m, 2 H, CH phenyl), 8.70 (br s, 1 H, CONH); IR (CHCl_3) 3350, 3280, 3140, 1665, 1570 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$) C, H, N.

[[4-Chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]thio]-N-(2-hydroxyethyl)acetamide (1e). To a stirred suspension of 1d (30.0 g, 92.6 mmol) in 450 mL of EtOH-free chloroform was added a solution of 2.7 mL (52.2 mmol) of aziridine in 5 mL of chloroform. The reaction mixture was refluxed for 16 h, adding subsequently after 4, 8, and 12 h separate portions of 1.4, 0.8, 0.5 mL (27.1, 17.4, 9.66 mmol, respectively) of aziridine. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in AcOEt. The organic layer was washed with 5% aqueous sodium hydroxide and water, dried with Na_2SO_4 , and evaporated under reduced pressure. Crystallization of the crude product from acetone gave 19.5 g (57.4%) of pure 1e; mp 144–146 °C; ^1H NMR ($\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$) δ 2.08 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.12 (s, 3 H, CH_3Ph), 3.5–3.9 (m, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.06 (s, 2 H, CH_2S), 6.10 (s, 1 H, CH pyrimidine), 6.15 (br s, 1 H, OH), 6.85–7.25 (m, 3 H, CH phenyl), 8.65 (br s, CONHCH₂); IR (Nujol) 3300, 3170, 1660, 1570, 1210 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$) C, H, N.

[[4-Chloro-6-[nitroso(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinyl]thio]-N-(2-hydroxyethyl)acetamide (9). To a solution of 1e (19.0 g, 51.8 mmol) in 300 mL of glacial acetic acid was added with stirring a solution of sodium nitrite (17.2 g, 249.3 mmol) in 52 mL of water. After 30 min at room temperature, the suspension was diluted with water (1200 mL) and the crystalline precipitate was filtered, washed to neutrality with water, dried under vacuum over CaCl_2 , and recrystallized from AcOEt to give 14.5 g (70.7%) of pure 9; mp 127–128 °C; ^1H NMR ($\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$) δ 1.73 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.08 (s, 3 H, CH_3Ph), 3.61 (t, 2 H, CH_2N), 3.78 (t, 2 H, CH_2O), 3.90 (s, 2 H, CH_2S), 5.80 (s, 1 H, OH), 6.70–7.30 (m, 3 H, CH phenyl), 7.60 (s, 1 H, CH pyrimidine), 8.42 (br s, 1 H, CONH); IR (Nujol) 3320, 3250, 1660, 1410 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$) C, H, N.

4-Chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-pyrimidinethiol (11a). To a solution of [4-chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-(4-methoxybenzyl)thio]pyrimidine (10a) (8.0 g, 20.7 mmol) in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (80 mL) was added 2.7 mL (24.8 mmol) of anisole, and the resulting mixture was refluxed for 50 min. The solvent was evaporated under reduced pressure and the yellow residue was crystallized from Et₂O. Crystals collected by filtration were washed to neutrality with water and recrystallized from Et₂O. A 4.9-g yield (89.1%) of pure 11a was obtained; ^1H NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 2.09 (br s, 3 H, CH_3Ph), 2.24 (br s, 3 H, CH_3Ph), 6.80–7.15 (m, 3 H, CH phenyl), 6.25 (br s, 0.6 H), 7.20 (br s, 0.4 H) are indicative of an equilibrium between the NH and SH tautomeric forms; IR (KBr) 3400–2000, 1625, 1570, 1190, 1010 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{S}$) C, H, N.

4-Chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-2-(octylthio)pyrimidine (12d). To a solution of 3.0 g (10.2 mmol) of 4,6-dichloro-2-(octylthio)pyrimidine (5d) in EtOH (25 mL) were added 1.5 mL (12.3 mmol) of 2,3-dimethylaniline and then 1.25 g (11.8 mmol) of Na_2CO_3 . The reaction mixture was refluxed for 20 h with magnetic stirring, cooled to room temperature, and filtered. The organic phase was evaporated under reduced pressure and the resulting oil was chromatographed on Kieselgel eluting with benzene/*n*-hexane. A 1.9-g yield (49.3%) of pure oily 12d was obtained; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, 3 H, CH_2CH_3), 1.20–1.45 (m, 10 H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6$), 1.70 (t, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.15 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.33 (s, 3 H, CH_3Ph), 3.10 (t, 2 H, CH_2S), 5.91 (s, 1 H, CH pyrimidine), 6.76 (br s, 1 H, NH), 7.00–7.20 (m, 3 H, CH phenyl); IR (neat) 3210, 2920, 1550, 1470, 1225 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{S}$) C, H, N.

4-Chloro-2-(methylsulfonyl)-6-[(2,3-dimethylphenyl)oxy]pyrimidine (13a). To a suspension of 4-chloro-2-(methylthio)-6-[(2,3-dimethylphenyl)oxy]pyrimidine (12a) (16.0 g, 56.98 mmol) in glacial acetic acid (160 mL) were added under mechanical stirring 152 mg (0.65 mmol) of Na_2WO_4 and then 20.8 mL (0.204 mol) of 30% H_2O_2 . The reaction mixture was stirred for 16 h, diluted with water (200 mL), and filtered. The crystalline product was washed to neutrality with water and dried under vacuum to give 12.0 g (67.3%) of pure 13a. An analytical sample, recrystallized from AcOEt/*n*-hexane, had the following: mp 114–116 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.08 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.35 (s, 3 H, CH_3Ph), 3.21 (s, 3 H, CH_3SO_2), 6.80–7.30 (m, 4 H, CH phenyl),

CH pyrimidine); IR (Nujol) 3095, 3040, 1320, 1130 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$) H, N, C: calcd, 57.06; found, 56.38.

Ethyl [[4-Chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)oxy]-2-pyrimidinyl]oxy]acetate (15a). To a suspension of 13a (3.20 g, 10.2 mmol) in ethyl glycolate (8 mL) was added 360 mg (5.0 mmol) of oil-free NaH while the temperature was maintained below 35 °C with external cooling. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, diluted with water (30 mL), washed to neutrality, and filtered. Recrystallization from AcOEt/*n*-hexane gave 1.75 g (50.9%) of pure 15a; mp 89–90 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (t, 3 H, CH_2CH_3), 2.09 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.28 (s, 3 H, CH_3Ph), 4.07 (q, 2 H, CH_2CH_3), 4.67 (s, 2 H, CH_2CO), 6.34 (s, 1 H, CH pyrimidine), 6.50–7.25 (m, 3 H, CH phenyl); IR (KBr) 3090, 1760, 1560, 1340, 1210 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5$) C, H, N.

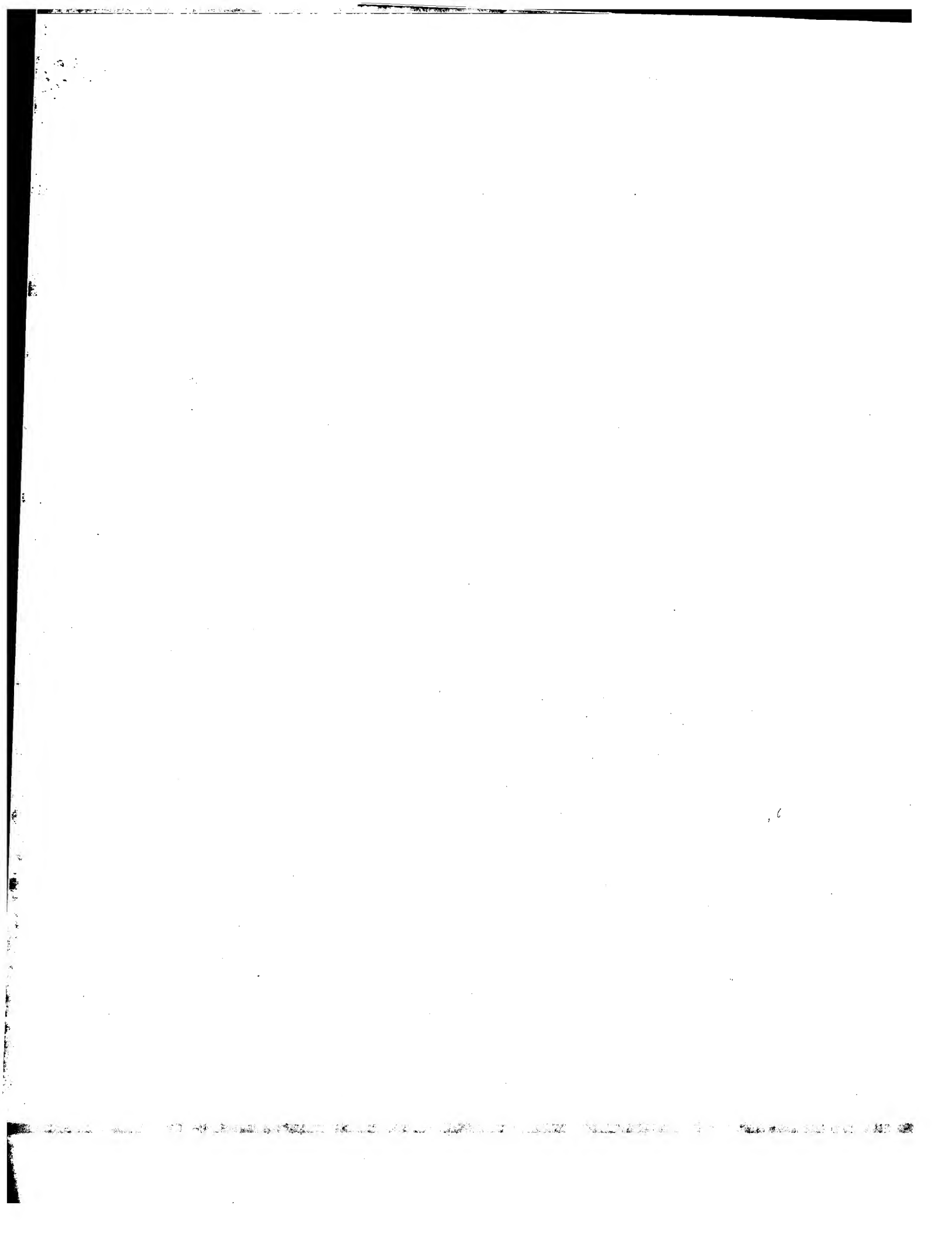
2,4-Dichloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]pyrimidine (20). To a solution of 2,4,6-trichloropyrimidine (19) (25.0 g, 0.136 mol) in EtOH (50 mL), chilled to 10 °C, were added 2,3-dimethylaniline (16.6 mL, 0.136 mol) and then Na_2CO_3 (11.5 g, 0.108 mol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h and refluxed for 7 h. After cooling, it was diluted with water (200 mL), obtaining a solid product, which was filtered and washed to neutrality with water. Crystallization from CH_2Cl_2 gave 27.4 g (75.1%) of pure 20; mp 204–206 °C; ^1H NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 2.10 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.36 (s, 3 H, CH_3Ph), 6.40 (br s, 1 H, CH pyrimidine), 7.00–7.20 (m, 3 H, CH phenyl); IR (KBr) 3220, 3080, 1600, 1570, 1550 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2$) C, H, N.

4-Chloro-2-(dimethylamino)-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]pyrimidine (14b). To a suspension of 20 (10.0 g, 37.3 mmol) in EtOH (70 mL) were added Na_2CO_3 (7.0 g, 66.0 mmol) and then a 40% aqueous solution of dimethylamine (5.2 mL, 41.1 mmol). The reaction mixture was refluxed for 18 h, cooled, and diluted with water. The precipitate was filtered and chromatographed on Kieselgel to give 7.0 g (67.8%) of pure 14b. An analytical sample was crystallized from MeOH; mp 146–147 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.14 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.29 (s, 3 H, CH_3Ph), 3.11 (s, 6 H, $2\text{CH}_3\text{N}$), 5.55 (s, 1 H, CH pyrimidine), 6.95–7.25 (m, 3 H, CH phenyl); IR (Nujol) 3230, 3120, 2920, 1560, 1385 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$) C, H, N.

2,4-Dichloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-1,3,5-triazine (22). A solution of 18.0 g (97.6 mmol) of cyanuric chloride (21) in acetone (70 mL) was dropped into water (40 mL) with magnetic stirring. To this highly dispersed suspension was added 2,3-dimethylaniline (24.0 mL, 0.197 mol) while the reaction temperature was maintained below 5 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 60 min and filtered. The precipitate was washed with water to neutrality and immediately dissolved in AcOEt (200 mL). The solution was dried with Na_2SO_4 , partially evaporated under reduced pressure, and cooled until a crystalline precipitate of pure 22 was obtained (17.2 g, 65.5%); mp 186–188 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.15 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.38 (s, 3 H, CH_3Ph), 6.90–7.42 (m, 3 H, CH phenyl), 9.52 (br s, 1 H, NH); IR (KBr) 3250, 1380, 1230, 850 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3$) C, H, N.

Ethyl [[4-Chloro-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]thio]acetate (23c). To a stirred suspension of oil-free NaH (960 mg, 40.0 mmol) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (DME) (100 mL) were added 4.40 mL (40.1 mmol) of ethyl thioglycolate and then 10.0 g of 22 (37.2 mmol). The reaction mixture was stirred for 60 min at room temperature and filtered. Chromatography on Kieselgel of the evaporated residue gave 6.0 g (45.7%) of pure 23c; mp (AcOEt/*n*-hexane) 69–71 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (t, 3 H, CH_2CH_3), 2.17 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.30 (s, 3 H, CH_3Ph), 3.7 (s, 2 H, CH_2S), 4.03 (q, 2 H, CH_2CH_3), 6.80–7.40 (m, 3 H, CH phenyl); IR (KBr) 3250, 1742, 1550, 1395, 1235 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$) C, H, N.

[[4-Ethoxy-6-[(2,3-dimethylphenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]thio]acetic Acid (24c). To a stirred hot suspension of 23c (14.5 g, 41.1 mmol) in EtOH (150 mL) was quickly added 88 mL of 1 N NaOH and the reaction mixture was refluxed for 20 min. EtOH was evaporated; acidification with concentrated HCl of the residue gave a white precipitate, which was crystallized from AcOEt to provide 11.5 g of pure 24c (83.7%); mp 220–221 °C; ^1H NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 1.26 (t, 3 H, CH_2CH_3), 2.03 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.23 (s, 3 H, CH_3Ph), 4.08 (q, 2 H, CH_2CH_3), 4.67 (s, 2 H, CH_2S), 4.97 (br s, 1 H, NH), 6.50–7.00 (br s, 3 H, CH phenyl); IR (CHCl_3) 3300–2600, 2400, 1700, 1550, 1090 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$) C, H, N.



Pharmacology. First Investigation. The purpose of this first test was to preselect compounds with the same criteria for further investigation. Variation of serum cholesterol, triglycerides, and lipoprotein α -cholesterol were assessed in Sprague-Dawley male rats (185-g mean bodyweight), fed a normal diet and given orally, for 4 consecutive days, the investigational drugs at the dose of 50 mg/kg with 1d or 1e as standard or at the dose of 200 mg/kg with 2 as standard. Serum cholesterol,²⁸ lipoprotein α -cholesterol,²⁹ and triglycerides³⁰ were assayed on the blood taken. Blood was taken from the abdominal aorta 24 h after the last drug administration: the animals were fasted 18 h before the sacrifice.

The data obtained with the investigational drugs were compared with the data of the controls and the data of the standard (Student's *t* test for independent paired data).

Second Investigation. Sprague-Dawley male rats, 200-g mean bodyweight, were freely fed for 15 days a Nath's diet with the following composition: sucrose 49%, coconut oil 24%, casein 18%, vitamin mixture 2%, maize oil 1%, mineral salts 4%, cholic acid 1%, cholesterol 1%. The drugs, given daily for 15 days orally, were suspended in 10% gum arabic. After an 18-h fast, the animals were killed on the 16th day. Twenty-four hours after the last administration, serum total cholesterol²⁸ and triglycerides³⁰ were assayed, and the weight of the liver was measured; the percent variations from the liver weight values were calculated on the basis of 100 g of animal bodyweight. The data of the animals given the investigational drugs were compared with that of the controls fed the Nath's diet and with the data of the standard (Student's *t* test for independent paired data). Compound 18b was tested at three doses, i.e., 6.25, 12.5, and 25 mg/kg os, using a Nath's diet containing cholesterol and cholic acid in a 0.5% concentration.

Investigations on Liver Enzymes and Peroxisomes. The investigation was carried out by J. K. Reddy.³¹ F-344 rats were given the investigational compounds at the dose of 20 mg/kg by gastric incubation: 14b for 6 weeks; 8, 17b, and 18b for 7 weeks; and 24c for 10 weeks. The methods used for the measurement of liver enzymes are reported in the literature.³² The following explanations are given for the values reported in Table IV. A

unit of catalase activity is defined as the amount that liberates half the peroxide hydrogen from a hydrogen peroxide solution at any concentration in 100 s at 25 °C and is, therefore, related to the half-time of the first-order reaction.³³ The carnitine acetyltransferase unit is expressed as nanomoles of CoA-SH (2-nitrobenzoic acid) with $E_{412nm} = 13600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.³² Enoyl-CoA hydratase activity³⁴ and palmitoyl-CoA oxidizing activity³⁴ are expressed as $\mu\text{mol min}^{-1} (\text{mg of protein})^{-1}$. Peroxisomal proliferation was investigated by electron microscopy with a semi-quantitative assessment based on the number of peroxisomes observed in the photogram.³⁵ The peptide, *M*, 80000, was examined by partial enzymatic proteolysis using *S. aureus* V-8 protease according to the method of Cleveland et al.³⁵

Registry No. 1a, 86627-43-2; 1b, 91759-31-8; 1c, 86627-39-6; 1d, 50892-23-4; 1e, 65089-17-0; 3, 91759-32-9; 4a, 50892-49-4; 4b, 16953-21-2; 4c, 1979-98-2; 4d, 86627-13-6; 5a, 50892-12-1; 5b, 86627-07-8; 5c, 6299-25-8; 5d, 86627-14-7; 6a, 86627-42-1; 6b, 91759-33-0; 6c, 86627-38-5; 6d, 54061-62-0; 7, 86627-11-4; 8, 86627-49-8; 9, 91759-34-1; 10a, 86627-08-9; 10b, 86627-09-0; 11a, 86627-46-5; 11b, 86627-48-7; 12a, 91759-35-2; 12b, 86626-95-1; 12c, 86626-96-2; 12d, 86627-47-6; 13a, 91759-36-3; 13b, 86627-00-1; 13c, 86627-01-2; 14a, 91759-37-4; 14b, 86627-50-1; 14c, 86627-51-2; 15a, 91759-38-5; 15b, 86627-26-1; 15c, 86627-31-8; 16b, 86627-16-9; 16c, 86627-20-5; 17a, 91759-39-6; 17b, 86627-27-2; 17c, 86627-32-9; 18b, 86627-15-8; 18c, 86627-19-2; 19, 3764-01-0; 20, 86627-10-3; 21, 108-77-0; 22, 61018-62-0; 23a, 86627-52-3; 23b, 86627-56-7; 23c, 86627-54-5; 23d, 86627-58-9; 24a, 86627-53-4; 24b, 86627-57-8; 24c, 61018-63-1; 25, 3140-74-7; 26, 32998-04-2; 27, 1202-22-8; 28, 1075-39-4; 1-(chloromethyl)-4-methoxybenzene, 824-94-2; 1-iodooctane, 629-27-6; 2,3-dimethylphenol, 526-75-0; ethanolamine, 141-43-5; aziridine, 151-56-4; 2,3-dimethylaniline, 87-59-2; ethyl glycolate, 623-50-7; ethyl thioglycolate, 623-51-8; 2,4-dichloro-6-amino-1,3,5-triazine, 933-20-0; 4,6-dichloro-2-(dimethylamino)pyrimidine, 5734-68-9.

- (31) Luck, H. In "Methods of Enzymatic Analysis"; Academic Press: New York, 1965; pp 885-888.
 (32) Ellmann, G. L. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959, 82, 70.
 (33) Steinman, H. M.; Hill, R. L. *Methods Enzymol.* 1975, 35, 136.
 (34) Neat, C. E.; Osmondson, H. *Biochem. J.* 1979, 180, 445.
 (35) Cleveland, D. W.; Fischer, S. G.; Kirschner, M. W.; Laemmli, U. K. *Biol. Chem.* 1977, 252, 1102.

Acidic Furo[3,2-*b*]indoles. A New Series of Potent Antiallergy Agents

Paul C. Unangst,*¹ Mary E. Carethers,² Kenneth Webster,² Grace M. Janik,² and Lillian J. Robichaud¹

Departments of Chemistry and Pharmacology, Warner-Lambert/Parke-Davis Pharmaceutical Research, Ann Arbor, Michigan 48105. Received May 11, 1984

A series of furo[3,2-*b*]indole carboxylic acids, tetrazoles, and carbamoyltetrazoles was prepared and tested in vitro with use of a model of active pulmonary anaphylaxis, the modified Schultz-Dale Test (SDT). In this model, isolated guinea pig lung strips are repeatedly challenged with antigen in the presence of an antihistamine (H_1). Most of the acidic furo[3,2-*b*]indoles tested inhibited the leukotriene-mediated lung contraction in a dose-related manner. Compounds with an *N*-phenyl substituent were more potent ($IC_{50} \leq 5.0 \mu\text{M}$) inhibitors of SDT than the *N*-methyl analogues ($IC_{50} \geq 22.0 \mu\text{M}$). Most of the *N*-phenyl analogues were more potent in SDT than Fisons' mediator-release inhibitor proximetamol (FPL-57,787; $IC_{50} = 6.3 \mu\text{M}$). The most potent furo[3,2-*b*]indoles were those *un*-substituted at C-7 and with *N*-phenyl, 2-carbamoyltetrazole, and 3-alkoxy substituents. All of the carboxylic acid ester analogues tested were weak or inactive at concentrations of 10-30 μM .

Since the introduction of disodium cromoglycate (DSCG) in 1967, the international pharmaceutical industry has attempted to develop a more effective, orally active antiallergic drug.¹ Excessive reliance on passive cutaneous anaphylaxis (PCA) in the rat as a model of allergy may be one reason for the failure of this effort to date.² Inhibition of histamine release from passively sensitized, antigen-

challenged isolated human lung has similarly been disappointing in predicting clinical efficacy in allergic asthma.³

We chose a modification of the classic Schultz-Dale test (SDT)⁴ as an in vitro model of active anaphylaxis in the

¹ Department of Chemistry.

² Department of Pharmacology.

(1) Church, M. K. *Drugs Today* 1978, 14, 281.

(2) Cairns, H. In "The Mast Cell: Its Role in Health and Disease"; Pepys, J., Edwards, A. M., Eds.; University Park Press: Baltimore, 1979; p 172.

(3) Young, K. D.; Church, M. K. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.* 1983, 70, 138.

SYNTHESIS OF 4-ALKYL-3,5-DIAMINO-1,2,4,6-
THIATRIAZINE 1,1-DIOXIDES. PART II

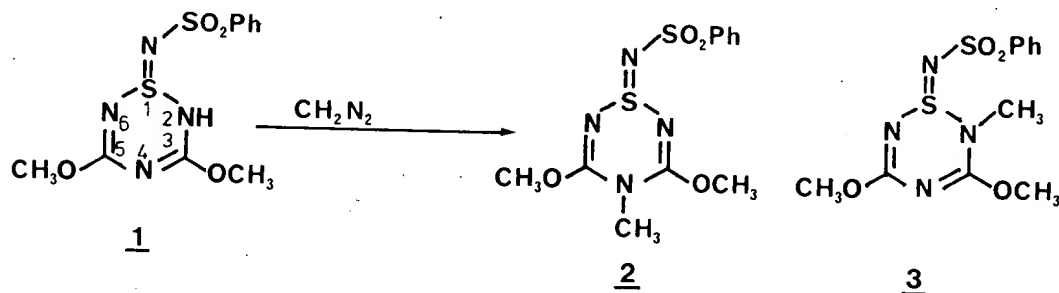
Simon J. Cousins*, Barry C. Ross, Graham N. Maw and Jeffrey D. Michael*

Hoechst Pharmaceutical Research Laboratories,
Walton Manor, Walton, Milton Keynes, U.K.

Abstract: 4-Alkyl-1,2,4,6-thiatriazine-1-oxides and dioxides have been prepared using a variety of new methods and their structures determined by ^{13}C nmr analysis.

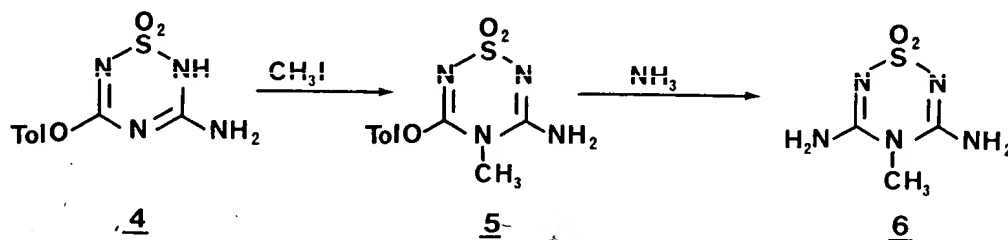
As part of a program to discover new histamine H_2 -antagonists¹, we required versatile new methods for preparing 4-alkyl-1,2,4,6-thiatriazine 1-oxides and dioxides. We now wish to report several synthetic methods we have used to prepare these compounds².

Only one example of a 4-alkyl-1,2,4,6-thiatriazine derivative has been reported in the literature³. This was prepared by methylation of 1-phenylsulfonylimino-3,5-dimethoxy-1,2,4,6-thiatriazine 1 with diazomethane to give one major product, which was assigned structure 2, and a minor component thought to be the isomer 3, although these structures were not rigorously proved. Related heterocycles, including a number of benzothiadiazine-1,1-dioxides, have been alkylated using a variety of alkylating agents. In most cases alkylation was reported to occur predominantly at the N-4 position⁴.

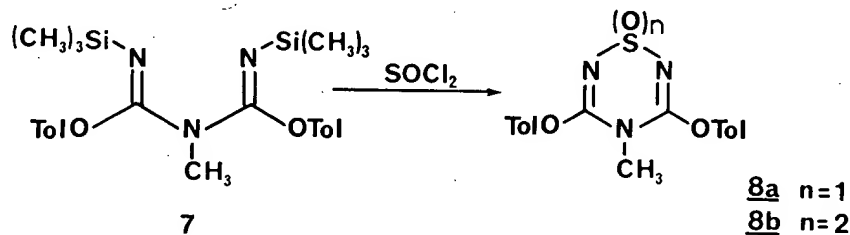


One approach which we adopted was based on this chemistry and used the previously reported thiatriazine 4 prepared from sulfamide and tolycyanate⁵. Methylation of this compound (1 equiv. NaOCH_3 , MeCN ; then MeI , 80°C , 3 hours) gave a mixture of isomers from which the major component 5 was separated by chromatography (mp $278\text{--}280^\circ\text{C}$, 23%). In order to confirm the position of alkylation this compound was treated with ammonia (MeCN , 45°C , 24 hours) to give the 3,5-diamino derivative 6 (mp $325\text{--}328^\circ\text{C}$, 85%).

^{13}C nmr showed the presence of only two resonances, one of which could be attributed to the methyl group (33.22 ppm) and the other (153.91 ppm) to the two ring carbon atoms of the symmetrical 4-methyl thiatriazine 6.



Due to the difficult separation of isomers and the low yields associated with the above route, a second approach to the synthesis of the N4-methyl thiatriazine 6 was investigated. Cyclization of the previously described bis-trimethylsilyl di-isobiuret 7 with thionyl chloride (CH_2Cl_2 , 0°C , 1 hour) to give the S-oxide 8a (mp $232-233^\circ\text{C}$, 58%) followed by oxidation ($m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$, CHCl_3 , 20°C) gave the 3,5-bis(4-tolyl)-4-methyl-1,2,4,6-thiatriazine 1,1-dioxide 8b (mp $290-291^\circ\text{C}$, 85%). Treatment of 8b with excess ammonia (MeCN , 35°C , 16 hours) gave compound 6 (98%) identical to the material prepared by our earlier procedure.



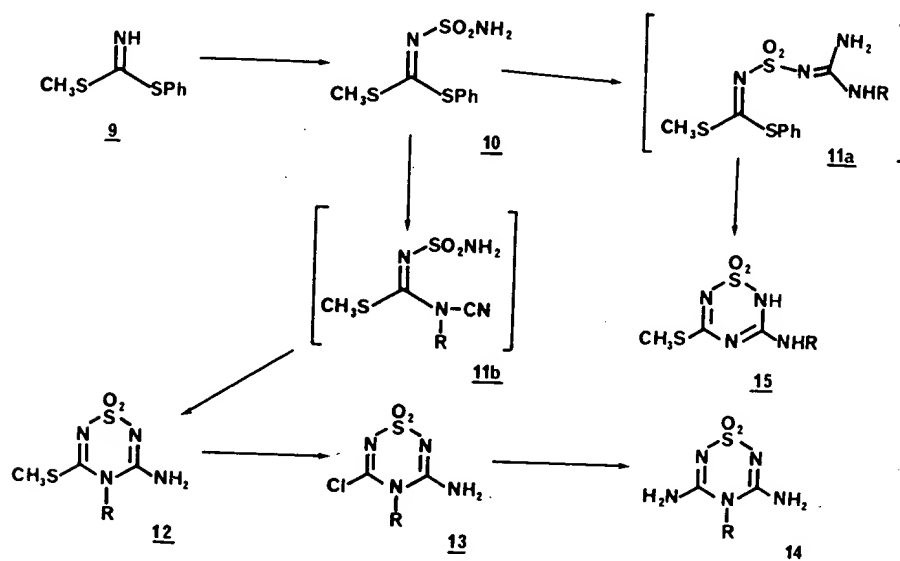
Cyclization of 7 could not be achieved with sulfuryl chloride and no product could be isolated pure from the attempted reaction.

The above method was, unfortunately, not of general synthetic utility for preparing other 4-alkyl thiatriazines because of the difficulty of preparing the required higher alkyl di-isobiurets. A more general route to these compounds was achieved by reacting the dithio-imidocarbonate 9⁸ with sulfamoyl chloride 9 (benzene, 20°C , Et_3N , 90 min) to give the sulfamide derivative 10 (mp $125-126^\circ\text{C}$, 60%). Treatment of 10 with one equivalent of NaH (dry THF, 0°C , 30 min) followed by reaction with an alkylcyanamide RNHCN ¹⁰ (0° to 20°C , 18 hours) gave the 4-alkyl thiatriazine 12 (see table).

	R	Yield %	MPt °C
12a	Et	35	267-70
12b	<i>n</i> -Pr	29	217-18
12c	<i>n</i> -Bu	45	-
12d	CH ₂ Ph	62	264-65
12e	<i>i</i> -Pr	0	-
14a	Et	95	295-98
14b	<i>n</i> -Pr	95	-

In order to confirm that 12 was the desired 4-alkyl thiatiazine, it was converted to the 3,5-diamino derivative 14. As before ¹³C nmr showed the symmetrical substitution pattern expected for the 4-alkyl isomer 14¹¹.

Direct conversion of 12 to 14 with ammonia was not possible, but chlorinolysis² of the methylthio group of 12 gave the 5-chlorothiatiazine 13 which reacted readily with excess anhydrous ammonia (MeCN, 20°C, 30 min) to provide 14.



Reaction of the sodium salt of 10 with the alkylcyanamide could proceed by two different mechanisms; the sulfamido anion of 10 attacking the nitrile group to give 11a, or proton exchange between the sulfamido anion and alkylcyanamide to give the cyanamide anion which then displaces thiophenol to give 11b. Intermediate 11a could cyclize in two ways, one of which would give compound 15. Intermediate 11b could only cyclize to the 4-alkyl compound 12. As we have found only 12 as the cyclized product from these reactions, 11b is suggested as the intermediate in this reaction sequence¹².

A variety of complex primary amines have been reacted with the chloro and phenoxy thiatrazines described below, leading to a number of highly active histamine H_2 -antagonists. Details of this work will be published elsewhere.

Acknowledgement: We wish to thank Dr. I. Ismail for providing the ^{13}C nmr spectral data.

References and Notes

- 1 Hoechst U.K. Ltd., Brit. Patent 2,129,426A (1984).
- 2 See Part I, the preceeding paper in this journal.
- 3 E. Fischer, G. Rembarz and M. Teller, *J. Prakt. Chem.* **324** (6) 920 (1982).
- 4 I.C.I., Ger. Patent 2,508,832 (1975); H.L. Yale and J.T. Sheehan, *J. Org. Chem.*, **26**, 4315 (1961); G.C. Novello, S.C. Bell, E.L.A. Abrams, C. Ziegler and J.M. Sprague, *J. Org. Chem.*, **25**, 970 (1960).
- 5 Bayer, Ger. Patent 2,026,625 (1971).
- 6 The unsymmetrical 2-methyl isomer was prepared as described in the preceeding paper in this journal. ^{13}C nmr of this isomer clearly differentiated between the two ring carbons at C3 (157.80 ppm) and C5 (160.19 ppm).
- 7 D. Martin, K. Witke, P. Reich and K. Nadolski, *Chem. Ber.*, **101**, 3185 (1968).
- 8 W-D. Habicher and R. Mayer, *Z. Chem.*, **8**, 459 (1968).
- 9 R. Appel and G. Berger, *Chem. Ber.* **91**, 1339 (1958).
- 10 A.D. Ainsley, F.H.S. Curd and F.L. Rose, *J. Chem. Soc.* **98** (1949).
- 11 ^{13}C nmr spectral data (62.89 MHz) in ppm for compounds:
 - 5 (DMSO) 20.37 (aromatic-Me), 32.05 (N4-Me), 121.49 (Ph), 129.93 (Ph), 135.93 (Ph), 148.19 (Ph), 152.70 (C3), 154.17 (C5).
 - 6 (DMSO) 33.22 (N4-Me), 153.91 (C3-C5).
 - 12d (DMSO) 14.80 (SMe), 48.80 (N4-CH₂), 125.59 (Ph), 127.62 (Ph), 128.70 (Ph), 134.38 (Ph), 152.24 (C3), 164.45 (C5).
 - 14a (DMSO) 13.23 (Me), 39.39 (N4-CH₂), 152.46 (C3-C5).
 - 14b (DMSO) 9.0 (Me), 19.6 (CH₂), 44.4 (N4-CH₂), 151.8 (C3-C5).
- 12 Sterically hindered alkyl cyanamides such as isopropyl or t-butyl cyanamide fail to give cyclized products, and material isolated from these reactions shows an infra red absorption peak at 2200 cm^{-1} indicating the open structure 11b.
- 13 All final products and key intermediates gave correct high resolution mass spectral or CHN elemental analysis.

(Received in UK 7 December 1984)

primary amines have been reacted with the chloro and phenoxy
and below, leading to a number of highly active histamine H₂-antagonists.
will be published elsewhere.

We wish to thank Dr. I. Ismail for providing the ¹³C nmr spectral data.

References and Notes

d., Brit. Patent 2,129,426A (1984).

preceding paper in this journal.

tembarz and M. Teller, J. Prakt. Chem. **324** (6) 920 (1982).

ent 2,508,832 (1975); H.L. Yale and J.T. Sheehan, J. Org. Chem.,
G.C. Novello, S.C. Bell, E.L.A. Abrams, C. Ziegler and
J. Org. Chem., **25**, 970 (1960).

ent 2,026,625 (1971).

al 2-methyl isomer was prepared as described in the preceding paper
¹³C nmr of this isomer clearly differentiated between the two ring
57.80 ppm) and C5 (160.19 ppm).

itke, P. Reich and K. Nadolski, Chem. Ber., **101**, 3185 (1968).

nd R. Mayer, Z. Chem., **8**, 459 (1968).

Berger, Chem. Ber. **91**, 1339 (1958).

.H.S. Curd and F.L. Rose, J. Chem. Soc. 98 (1949).

t data (62.89 MHz) in ppm for compounds:

37 (aromatic-Me), 32.05 (N4-Me), 121.49 (Ph), 129.93 (Ph),
93 (Ph), 148.19 (Ph), 152.70 (C3), 154.17 (C5).

22 (N4-Me), 153.91 (C3-C5).

30 (SMe), 48.80 (N4-CH₂), 125.59 (Ph), 127.62 (Ph),
70 (Ph), 134.38 (Ph), 152.24 (C3), 164.45 (C5).

23 (Me), 39.39 (N4-CH₂), 152.46 (C3-C5).

(Me), 19.6 (CH₂), 44.4 (N4-CH₂), 151.8 (C3-C5).

ed alkyl cyanamides such as isopropyl or t-butyl cyanamide fail to
products, and material isolated from these reactions shows an infra red
at 2200 cm⁻¹ indicating the open structure 11b.

s and key intermediates gave correct high resolution mass spectral
l analysis.

K 7 December 1984)

At

ce

of

ar

hy

un

tr

uc

es

in

16

di

primary amines have been reacted with the chloro and phenoxy
ed below, leading to a number of highly active histamine H₂-antagonists.
will be published elsewhere.

We wish to thank Dr. I. Ismail for providing the ¹³C nmr spectral data.

References and Notes

1., Brit. Patent 2,129,426A (1984).

preceding paper in this journal.

embarz and M. Teller, J. Prakt. Chem. 324 (6) 920 (1982).

ent 2,508,832 (1975); H.L. Yale and J.T. Sheehan, J. Org. Chem.,
G.C. Novello, S.C. Bell, E.L.A. Abrams, C. Ziegler and
Org. Chem., 25, 970 (1960).

nt 2,026,625 (1971).

l 2-methyl isomer was prepared as described in the preceding paper
¹³C nmr of this isomer clearly differentiated between the two ring
7.80 ppm) and C5 (160.19 ppm).

ke, P. Reich and K. Nadolski, Chem. Ber., 101, 3185 (1968).

d R. Mayer, Z. Chem., 8, 459 (1968).

Berger, Chem. Ber. 91, 1339 (1958).

I.S. Curd and F.L. Rose, J. Chem. Soc. 98 (1949).

data (62.89 MHz) in ppm for compounds:

(aromatic-Me), 32.05 (N4-Me), 121.49 (Ph), 129.93 (Ph),
3 (Ph), 148.19 (Ph), 152.70 (C3), 154.17 (C5).

(N4-Me), 153.91 (C3-C5).

(SMe), 48.80 (N4-CH₂), 125.59 (Ph), 127.62 (Ph),

) (Ph), 134.38 (Ph), 152.24 (C3), 164.45 (C5).

(Me), 39.39 (N4-CH₂), 152.46 (C3-C5).

fe), 19.6 (CH₂), 44.4 (N4-CH₂), 151.8 (C3-C5).

l alkyl cyanamides such as isopropyl or t-butyl cyanamide fail to
ucts, and material isolated from these reactions shows an infra red
2200 cm⁻¹ indicating the open structure 11b.

and key intermediates gave correct high resolution mass spectral
analysis.

7 December 1984)

Abs

car

of

are

hyd

und

tris

ucts

l

este

in. t

Th

16-en

dium

(1 8

[Chem. Pharm. Bull.]
29(4) 948-954 (1981)Pyrimidine Derivatives. II.¹⁾ New Synthesis and Reactions
of 4-Amino-2-methylthiopyrimidine Derivatives²⁾TETSUO SEKIYA,*^a HIDETOSHI HIRANUMA,^a MASAYUKI UCHIDE,^a
SHUNSUKE HATA,^a and SHUN-ICHI YAMADA^b*Research Laboratory, Mitsubishi Yuka Pharmaceutical Co., Ltd.,^a 500 Furuki,
Wakaguri, Ami, Inashiki, Ibaraki, 300-03, Japan and Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Josai University,^b 1-1 Keyakidai,
Sakado, Saitama, 350-02, Japan*

(Received August 13, 1980)

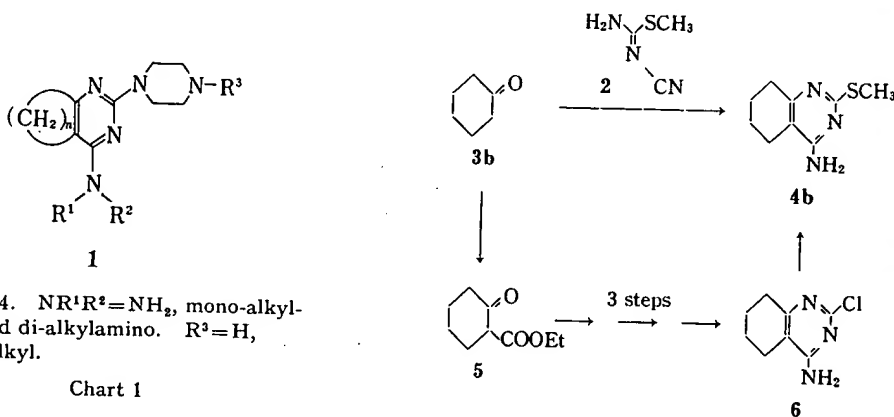
4-Amino-2-methylthiopyrimidine derivatives (4) were synthesized by the cyclization of 3-cyano-2-methylisothiouraea (2) with ketones (3). Oxidation of 4 produced 4-amino-2-methylsulfinyl or 2-methylsulfonylpyrimidine derivatives (7 or 8). Amination of 7 or 8 gave hypoglycemic 2-(1-piperazinyl)pyrimidines (1). Compounds 4 were converted to 4(3H)-pyrimidinone derivatives (12). Derivatives 1 were also synthesized *via* 12.

Keywords—hypoglycemic drug; base-catalyzed cyclization; 3-cyano-2-methylisothiouraea; 4-amino-2-methylthiopyrimidines; 4-amino-2-methylthio-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline; 2-methylthio-4(3H)-pyrimidinones; 2-methylsulfinylpyrimidines amination; 2-methylsulfonylpyrimidines amination

In a previous paper¹⁾ of this series, we reported the synthesis of 4-amino-2-(1-piperazinyl)-5,6-polymethylenepyrimidine derivatives (1) and their hypoglycemic activity with inhibition of platelet aggregation.

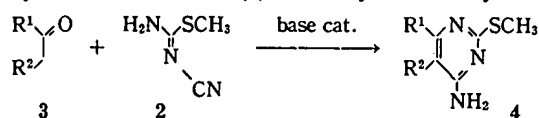
As part of our studies on pyrimidine derivatives, a simple method for the synthesis of 4-amino-2-methylthiopyrimidines was sought and the reactions of these compounds were studied.


Many methods of pyrimidine synthesis are known,³⁾ but there are only a few reports that describe a reaction of the type(-C-C- plus -N-C-N-C-). Modest *et al.* reported the synthesis of 2,4-diamino-5,6-polymethylenepyrimidines by the cyclization of cycloalkanones with cyanoguanidine.⁴⁾ Although this procedure was attractive for the synthesis of 2-(1-piperazinyl)pyrimidines (1), it did not give satisfactory yields in the reaction of cycloalkanones with 1,1-dimethyl-2-cyanoguanidine. Thus, we required a simple and direct method for synthesizing key intermediates that could produce biologically active pyrimidines (1).



$n=3$ and 4. $NR^1R^2=NH_2$, mono-alkyl-amino, and di-alkylamino. $R^3=H$, CH_2Ph , Alkyl.

TABLE I. Cyclization of Ketones (3) with 3-Cyano-2-methylisothiourea (2)



Compd. No.	R ¹	R ²	Cat.	Yield (%)	mp (°C) ^a	Formula	Analysis (%)		
							Calcd (Found)	C	H N
4a	-(CH ₂) ₃ -		Pyrrolidine	56	163—164	C ₈ H ₁₁ N ₃ S	53.01 (53.11)	6.21 6.43	23.18 23.16
			DBU	67 ^b					
4b	-(CH ₂) ₄ -		Pyrrolidine	67	134—135	C ₉ H ₁₃ N ₃ S	55.35 (55.32)	6.71 6.63	21.52 21.72
			DBU	56					
			Non cat.	50					
4c	-(CH ₂) ₆ -		DBU	54	143—144	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ S	57.38 (57.37)	7.22 7.42	20.08 20.17
4d	CH ₃	H	DBU	0					
4e	CH ₃	CH ₃	DBU	4	157—159	C ₇ H ₁₁ N ₃ S	49.68 (49.41)	6.55 6.65	24.83 25.04
4f	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	DBU	21	122—123	C ₈ H ₁₃ N ₃ S	52.43 (52.41)	7.15 7.15	22.93 23.02
4g	Ph	H	DBU	13	177—178	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ S	60.80 (60.58)	5.10 5.21	19.34 19.46
4h			DBU	10	169—170	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ S	64.17 (64.21)	5.38 5.64	17.27 17.38

a) Recrystallized from EtOAc.

b) Reaction temperature was 170°.

This paper describes the synthesis of 4-amino-2-methylthio-5,6-polymethylenepyrimidines (4) by the cyclization of cycloalkanones with 3-cyano-2-methylisothiourea (2) (Chart 2 and Table I), and new methods for the synthesis of 4-amino-2-(1-piperazinyl)-5,6-polymethylenepyrimidines (1) (compounds 10, 11, 15, and 16) *via* 4 (Chart 3).

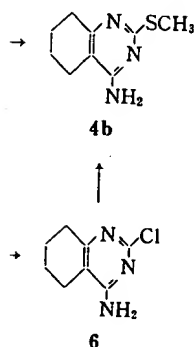
3-Cyano-2-methylisothiourea (2), a useful intermediate for heterocyclic compounds such as triazoles⁵⁾ and oxazoles,⁶⁾ was prepared by the method of Turner.⁷⁾ Treatment of the isothiourea (2) with an excess of cyclohexanone (3b) in the presence of a catalytic amount of pyrrolidine gave 4-amino-2-methylthio-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (4b) in 67% yield. The elemental analysis, mass spectrum (MS) *m/e*: 195 (M⁺), infrared (IR) spectrum $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3500, 3280, 3140 (—NH₂), and nuclear magnetic resonance (NMR) spectrum δ : 2.47 (3H, s, —SCH₃) were consistent with this structure. This same compound was obtained independently by the substitution of the chloro group in 4-amino-2-chloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (6) with a methylthio group. Compound 6 was prepared from 3b *via* 2-ethoxycarbonylcyclohexanone (5) as described by Budesinsky,⁸⁾ and was heated with sodium methylmercaptide in aqueous ethanol in a sealed tube. The spectra (IR, NMR) and the melting point of the resulting product were in good agreement with those of compound 4b.

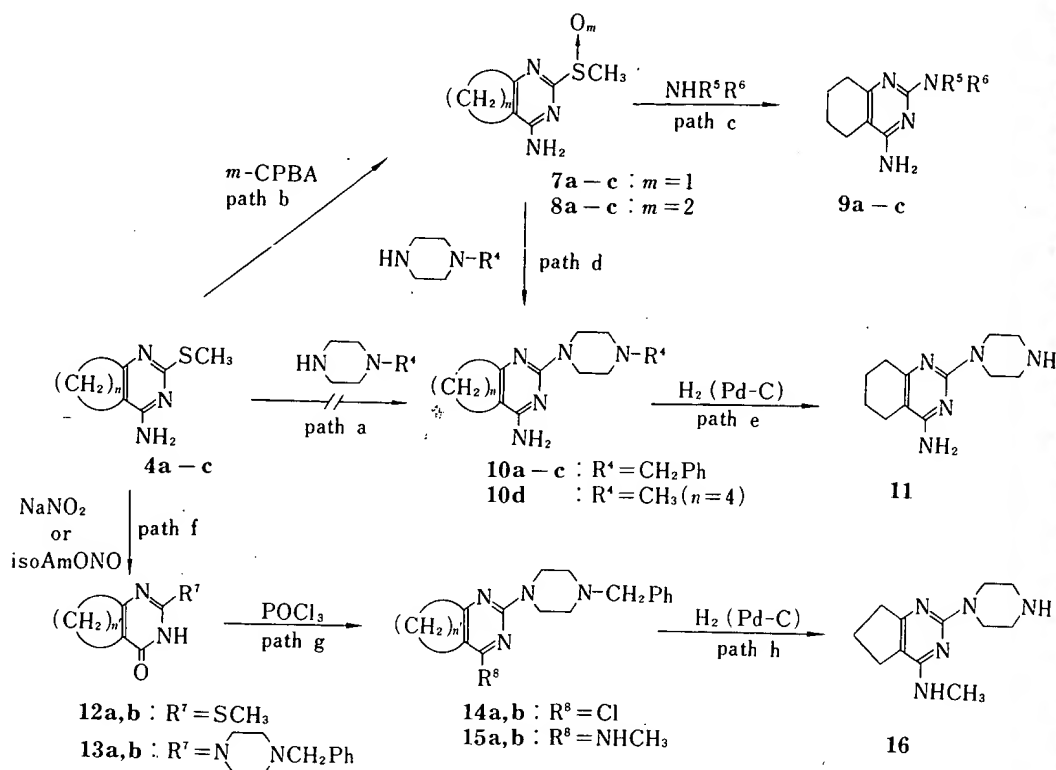
The results of the cyclization of some ketones with the isothiourea (2) are given in Table I. The methylthiopyrimidines (4a—c) were produced in fairly good yields from cyclic ketones, but the pyrimidines (4d—g) were recovered in much lower yields from acyclic ketones.

Several 4-amino-2-(1-piperazinyl)-5,6-polymethylenepyrimidines (9, 10, 11, 15, and 16) were synthesized through the pathways illustrated in Chart 3.

The reaction of 2-methylthiopyrimidine (4b) with 1-benzylpiperazine in isoamyl alcohol at 180° for 8 hr in a sealed tube did not yield any substituted products (path a). As described

ctions

HIDE,^a00 Furuki,
ty of
i,he cyclization of
uced 4-amino-2-
ation of 7 or 8
e converted to
ed *via* 12.cyano-2-methyl-
7,8-tetrahydro-
nes amination;no-2-(1-piperazinyl)-
ivity with inhibitionfor the synthesis of
se compounds wereonly a few reports
et al. reported the
n of cycloalkanones
e synthesis of 2-(1-
n of cycloalkanones
direct method for
nidines (1).



$n=3,4$, and 5. $n'=3$ and 4. $NR^5R^6=NH_2$, $NHCH_3$, and pyrrolidino. Path c; from 7b. Path e; from 10b. Path h; from 15a.

Chart 3

later, 2-methylthio-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)quinazolinone (12b) gave the corresponding 2-(4-benzyl-1-piperazinyl)quinazolinone (13b) upon refluxing it with benzylpiperazine in isoamyl alcohol. The difference between these findings is explained by the different electronic effects on the reactivity of the 2-methylthio group of the 4-amino group and 4-oxo group.⁹⁾ To activate the 2-methylthio group in substitution,¹⁰⁾ derivative 4b was oxidized with 1 eq. or 2 eq. of *m*-chloroperbenzoic acid to produce the 2-methylsulfinyl or 2-methylsulfonylpyrimidine derivative (7b or 8b) in 60% or 40% yield, respectively (path b). In the NMR spectrum of 7b, a singlet was observed at 2.85 ppm (3H, s, $-SOCH_3$), and in that of 8b there was a singlet at 3.17 ppm (3H, s, $-SO_2CH_3$). The IR spectrum of 7b showed an absorption at 1065 cm^{-1} ($-SOCH_3$), and that of 8b showed an absorption at 1300 and 1135 cm^{-1} ($-SO_2CH_3$). Other 2-methylthiopyrimidine derivatives (4) were also oxidized, as shown in Table II.

Amination of 2-methylsulfinylpyrimidine 7b with ammonia, methylamine, pyrrolidine, or benzylpiperazine in aq. ethanol or isoamyl alcohol at 200° in a sealed tube gave the corresponding 2-amino-pyrimidine (9a, 9b, 9c, or 10b) in 36, 58, 87, or 37% yield, respectively (path c or d). These findings suggest that the methylsulfinyl group is more active than the methylthio group. However, this procedure did not provide a good yield of 10b, so it was modified as follows. A suspension of 7b in 3 eq. of benzylpiperazine was heated at 180° for 1 hr to produce the 2-(4-benzyl-1-piperazinyl)pyrimidine derivative (10b) in 75% yield. The spectra (IR and mass) and the melting point of the product agreed with those of the compound prepared from 4-amino-2-chloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (6).¹⁾ Similarly, the 2-methylsulfonylpyrimidine 8b gave 10b in 93% yield. Some 2-(4-substituted-1-piperazinyl)pyri-

TABLE II. 2-Methylsulfinyl or 2-Methylsulfonyl-4-amino-5,6-polymethylenepyrimidines (7) or (8)

Compd. No.	m	n	Yield (%)	mp (°C) ^{a)}	Formula	Analysis (%)		
						Calcd (Found)	C	H N
7a	1	3	60	175—176.5 ^{b)}	C ₈ H ₁₁ N ₃ OS	47.74 (47.57)	5.51 (5.58)	20.88 (20.86)
7b	1	4	60	192—194 ^{b)}	C ₉ H ₁₃ N ₃ OS	51.16 (51.10)	6.20 (6.35)	19.89 (19.81)
7c	1	5	62.5	169—170	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ OS	53.31 (53.04)	6.71 (6.75)	18.65 (18.61)
8a	2	3	41	184—185	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	45.06 (45.17)	5.20 (5.14)	19.70 (19.69)
8b	2	4	40	195—196	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	47.56 (47.68)	5.76 (5.90)	18.49 (18.36)
8c	2	5	52	161—162	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	49.77 (49.84)	6.27 (6.32)	17.41 (17.37)

a) Recrystallized from isopropyl alcohol.

b) Recrystallized from EtOAc.

TABLE III. 4-Amino-2-(4-substituted piperazinyl)-5,6-polymethylenepyrimidine (10)^{a)}

Compd. No.	n	R ⁴	Start. Compd. No.	n	m	Yield (%)	mp (°C)
10a	3	CH ₂ Ph	8a	3	2	85	195—198 (HCl salt) ^{c)}
10b	4	CH ₂ Ph	7b	4	1	75	283—285 (HCl salt) ^{c)}
			8b	4	2	93	
10c	5	CH ₂ Ph	8c	5	2	95	200—202 (malate) ^{d)}
10d	4	CH ₃	7b	4	1	94 ^{b)}	265—267 (HCl salt) ^{c)}

a) See "Experimental" (method A).

b) Reaction at 180° in a sealed tube.

c) Analytical data were identical with those for an authentic sample.¹⁾

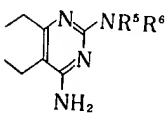
d) Analytical data are given in "Experimental."

midines were synthesized under the same conditions, and the results are shown in Table III.

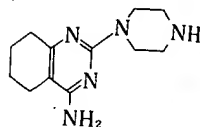
The 2-(1-piperazinyl)pyrimidine derivative (11) could be prepared from 2-(4-benzyl-1-piperazinyl)pyrimidine (10b) by hydrogenation in the presence of 5% palladium on carbon (path e).

To synthesize piperazinylpyrimidines such as compound 10, we found that methods involving cyclization (Chart 2), oxidation (path b), and amination (path d) are superior to the conventional procedure *via* 2-chloropyrimidines both in the number of reaction steps and in the overall yields. Namely, compound 10b was synthesized in 30% yield from cyclohexanone (3b) in three steps, but the procedure reported previously^{1,8,11)} requires five steps from 3b to obtain 10b, and the overall yield was only 11%.

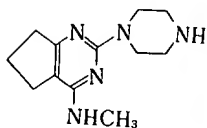
To synthesize many kinds of 4-substituted aminopyrimidines, conversion of the 4-amino group of the pyrimidines (4) was performed. Treatment of 4-amino-2-methylthio-5,6-trimethylenepyrimidine (4a) with sodium nitrite in 25% aq. acetic acid gave 2-methylthio-5,6-trimethylene-4(3H)-pyrimidinone (12a), mp 274—276°, MS *m/e*: 182 (M⁺), IR ν_{max} cm⁻¹: 1650 (—CONH—). The melting point and the spectra of 12a were consistent with those of the product prepared by the reaction of 2-ethoxycarbonylcyclohexanone and 2-methylisothiourea.¹²⁾ Under the same conditions, 4-amino-2-methylthio-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (4b) did not give the corresponding 4(3H)-quinazolinone (12b). Compound 12b could be obtained in 66% yield in the reaction of 4b with isoamyl nitrite in the presence of trifluoroacetic acid; mp 225—227°, MS *m/e*: 196 (M⁺), IR ν_{max} cm⁻¹: 1650 (—CONH—). Derivative 12b was



9a - c



11



16

th c; from 7b.

corresponding 2-(4-piperazine in isoamyl at electronic effects and 4-oxo group.⁹⁾ oxidized with 1 eq. methylsulfonylpyri- the NMR spectrum there was a singlet option at 1065 cm⁻¹ (—SO₂CH₃). Other le II.

mine, pyrrolidine, ed tube gave the yield, respectively re active than the of 10b, so it was eated at 180° for 75% yield. The e of the compound rly, the 2-methyl-piperazinyl)pyri-

identical with an authentic sample prepared by Curd's method¹³⁾ (path f).

These 4(3H)-pyrimidinones (12) were converted to 2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-4(3H)-pyrimidinones (13) by refluxing them with benzylpiperazine in isoamyl alcohol. Treatment of compounds 13 with phosphoryl chloride gave the chloropyrimidine derivatives (14) (path g), important intermediates in the synthesis of 4-substituted pyrimidines. 4-Chloropyrimidines (14) reacted with methylamine to yield 4-methylaminopyrimidines (15), 4-Methylamino-2-(1-piperazinyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (16) was obtained on hydrogenation catalyzed by 5% palladium on carbon (path h).

Experimental

Melting points were determined with a Yanagimoto micro melting point apparatus and are uncorrected. IR spectra were run on a JASCO IRA-1 grating infrared spectrophotometer. NMR spectra were measured with a Hitachi R-24B high resolution NMR spectrometer; chemical shifts are expressed in ppm downfield from TMS as an internal standard. Mass spectra were taken with a Shimadzu LKB-900 GC/MS machine; mass numbers are given in *m/e*, and relative intensity in % in parentheses.

General Procedure for the Reaction of Ketones (3) with 3-Cyano-2-methylisothiourea (2)—A suspension of 3-cyano-2-methylisothiourea (0.01 mol), a base (0.5 mmol) and a ketone (3) (0.1 mol) was heated in a sealed tube at 150° for 7 hr. After the removal of excess ketone *in vacuo*, the residue was chromatographed on silica gel, and eluted with chloroform to give 4. The products and yields are listed in Table I.

4-Amino-2-methylthio-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (4b)—A suspension of 4-amino-2-chloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (6)⁸⁾ (3.61 g, 20 mmol), 20% aq. solution of sodium methylmercaptide (14 g, 40 mmol), and EtOH (20 ml) in a sealed tube was heated at 180° for 6 hr. After addition of water (20 ml), the reaction mixture was extracted with CHCl₃ (50 ml × 2). The CHCl₃ solution was dried over MgSO₄, and concentrated to yield 3.45 g of a crude product (4b), which was recrystallized from isopropanol to give colorless prisms of 4b (2.19 g, 56%). The data are given in Table I. IR ν_{max} cm⁻¹: 3500, 3280, 3150, 2920, 1630, 1550, 1455. NMR δ : 1.80 (4H, m), 2.30 (2H, m), 2.47 (3H, s, -SCH₃), 2.63 (2H, m), 5.07 (2H, s, -NH₂). MS *m/e*: 195 (M⁺, 100), 149 (85).

General Procedure for the Oxidation of 2-Methylthiopyrimidine (4) to 2-Methylsulfinylpyrimidine (7)—A solution of 70% *m*-chloroperbenzoic acid (5 mmol) in CHCl₃ (30 ml) was added to a solution of 2-methylthiopyrimidine (4) (5 mmol) in CHCl₃ (20 ml) at -10°. The reaction mixture was kept at -10° for 1 hr, and allowed to stand at room temperature overnight. After the mixture had been washed with 10% aq. K₂CO₃ solution, the CHCl₃ solution was dried over MgSO₄, and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel, and eluted with 2% EtOH-CHCl₃ to yield 2-methylsulfinylpyrimidine 7. The products and yields are listed in Table II.

General Procedure for the Oxidation of 2-Methylthiopyrimidines (4) to 2-Methylsulfonylpyrimidines (8)—2-Methylthiopyrimidines (4) were oxidized to 2-methylsulfonylpyrimidines (8) in a manner similar to that used for the oxidation of 4 to 7 except that the amount of *m*-chloroperbenzoic acid was 10 mmol (2 eq.) and that the eluting solvent in chromatography was CHCl₃. The products and yields are listed in Table II.

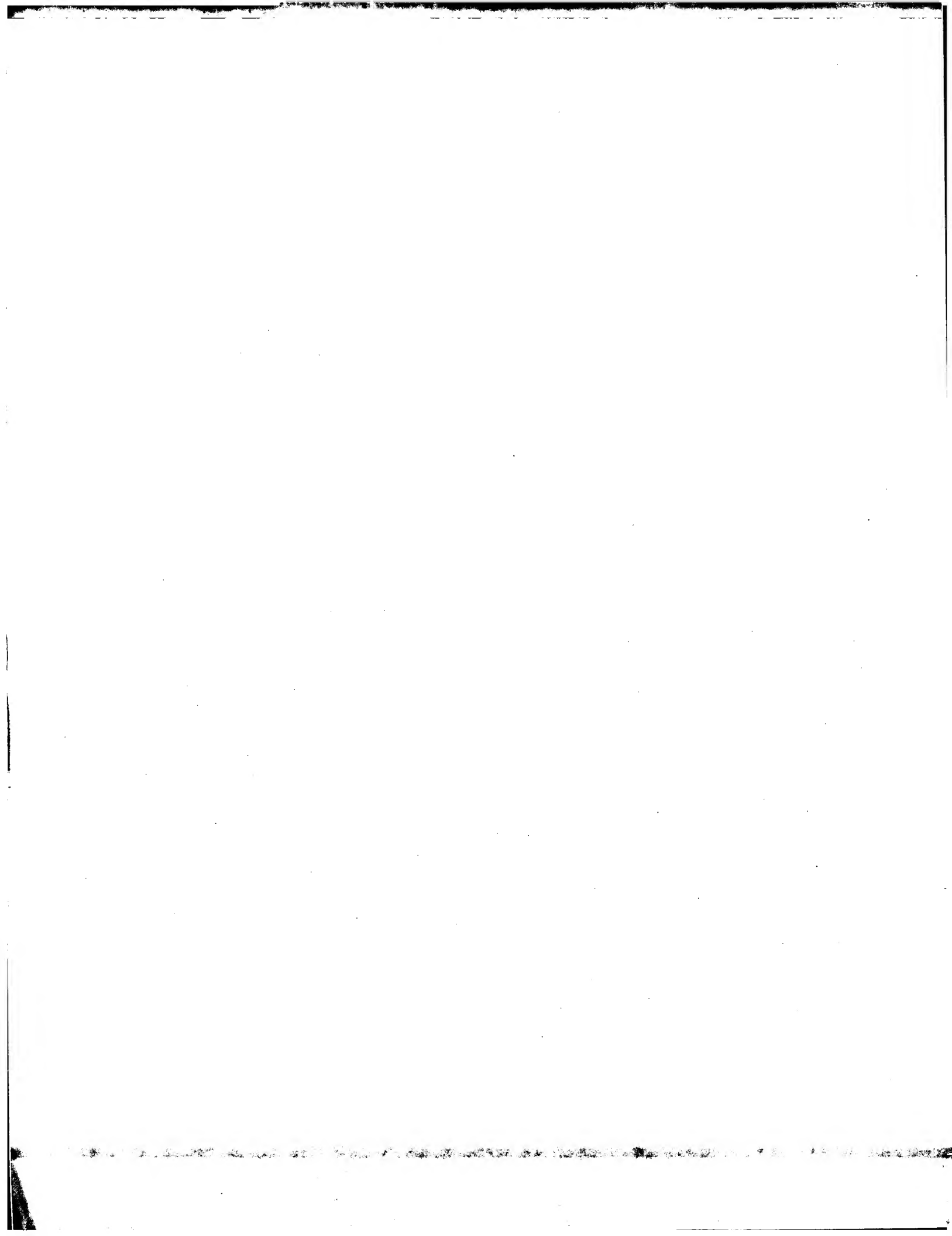
2,4-Diamino-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (9a)—A suspension of 4-amino-2-methylsulfinyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (7b) (211 mg, 1 mmol) and 28% aq. ammonia (2 ml) in EtOH (3 ml) was heated in a sealed tube at 180° for 7 hr. After concentration of the reaction mixture, 10% aq. K₂CO₃ solution was added to the residue, and the mixture was extracted with CHCl₃. The CHCl₃ solution was dried over MgSO₄, and concentrated to give a crude product, which was recrystallized from isopropanol to yield 9a (60 mg, 36%), mp 241–243°, (lit. mp 243–245°).⁴⁾

4-Amino-2-methylamino-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (9b)—A suspension of 7b (316 mg, 1.5 mmol) and 40% aq. CH₃NH₂ solution (3 ml) in EtOH (4.5 ml) was heated in a sealed tube at 180° for 7 hr. The reaction mixture was concentrated, then 10% aq. K₂CO₃ solution was added to the residue, and the suspension was extracted with CHCl₃. The CHCl₃ solution was dried over MgSO₄, and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel, and eluted with CHCl₃ to yield 9b (155 mg, 58%), mp 205–206°, (lit. mp 204–205°).⁵⁾

4-Amino-2-pyrrolidino-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (9c)—A suspension of 7b (211 mg, 1 mmol) and pyrrolidine (142 mg, 2 mmol) in isoamyl alcohol (10 ml) was heated in a sealed tube at 200° for 7 hr. The reaction mixture was concentrated, then 10% aq. K₂CO₃ solution was added to the residue, and the suspension was extracted with CHCl₃. The CHCl₃ solution was dried over MgSO₄, and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel, and eluted with 0–50% EtOH-CHCl₃ to yield 9c (190 mg, 87%), mp 210–212°. The analytical data (mp, IR spectrum, and MS) of 9c were identical with those of an authentic sample.¹⁾

4-Amino-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (10b)—Compound 10b was prepared from 7b in a manner similar to that described for 9c in 37% yield, mp 283–285° (HCl salt). The analytical data (mp, IR spectrum, and MS) were identical with those of an authentic sample.¹⁾

General Procedure for the Reaction of 4-Amino-2-methylsulfinyl or 2-Methylsulfonylpyrimidine (8 or 9)



h f).
 yl-1-piperaziny)-4(3H)-
 alcohol. Treatment of
 derivatives (14) (path g),
 s. 4-Chloropyrimidines
 (15), 4-Methylamino-2-
 rogenation catalyzed by

aratus and are uncorrected.
 MR spectra were measured
 xpressed in ppm downfield
 LKB-900 GC/MS machine;

ourea (2)—A suspension
 mol) was heated in a sealed
 was chromatographed on
 sted in Table I.

f 4-amino-2-chloro-5,6,7,8-
 mercaptide (14 g, 40 mmol),
 water (20 ml), the reaction
 r MgSO_4 , and concentrated
 to give colorless prisms of
 50, 2920, 1630, 1550, 1455.
 l, s, $-\text{NH}_2$). MS m/e : 195

lsulfinylpyrimidine (7)—
 to a solution of 2-methyl-
 as kept at -10° for 1 hr,
 sen washed with 10% aq.
 he residue was chromato-
 rimidine 7. The products

ulfonypyrimidines (8)—
 a manner similar to that
 l was 10 mmol (2 eq.) and
 are listed in Table II.
 -2-methylsulfinyl-5,6,7,8-
 H (3 ml) was heated in a
 aq. K_2CO_3 solution was
 on was dried over MgSO_4 ,
 anol to yield 9a (60 mg,

of 7b (316 mg, 1.5 mmol)
 be at 180° for 7 hr. The
 sidue, and the suspension
 trated. The residue was
 , mp $205-206^\circ$, (lit. mp

7b (211 mg, 1 mmol) and
 e at 200° for 7 hr. The
 sidue, and the suspension
 trated. The residue was
 190 mg, 87%), mp $210-$
 of an authentic sample.¹¹
 pound 10b was prepared
 Cl salt). The analytical
 le.¹¹

lfonypyrimidine (8 or 9)

with Monosubstituted Piperazine (Method A)—A suspension of 7 or 8 (1 mmol) and mono-substituted piperazine (3 mmol) was heated at 180° for 1 hr. The reaction mixture was chromatographed on silica gel, and eluted with 2% EtOH- CHCl_3 to yield 10. The products and yields are listed in Table III.

4-Amino-2-(4-benzyl-1-piperaziny)-5,6-pentamethylenepyrimidine (10d)—Compound 10d was prepared by Method A. The yield and melting point are given in Table III. *Anal.* Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 2(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_4)$: C, 59.04; H, 6.19; N, 12.30. Found: C, 58.90; H, 6.08; N, 12.19. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3460, 2940, 2580, 1600, 1490. NMR (frec 10d in CDCl_3) δ : 1.70 (6H, br s), 2.30–3.00 (8H, m), 3.50 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.75 (4H, t, $J=5$ Hz), 4.66 (2H, s, 4- NH_2), 7.27 (5H, s, ArH). MS m/e : 337 (M^+ , 9), 191 (100).

4-Amino-2-(1-piperaziny)-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (11)—A suspension of 10b (1.61 g, 5 mmol) and 5% Pd-carbon (0.5 g) in methanol was stirred under hydrogen at 60° for 7 hr, then filtered. The filtrate was concentrated, and the residue was treated with conc. HCl (1 ml) to yield 11 as hydrochloride (1.05 g, 69%), colorless plates, mp $200-210^\circ$. The analytical data (IR spectrum and MS) of 11 were identical with those of an authentic sample.¹¹

2-Methylthio-5,6-trimethylene-4(3H)-pyrimidinone (12a)—A solution of sodium nitrite (83 mg, 1.2 mmol) in water (1 ml) was added to a solution of 4a (181 mg, 1 mmol) in 25% aq. AcOH (4 ml), and the reaction mixture was kept at room temperature for 1 hr. After the mixture had been refluxed for 2 hr, it was cooled to room temperature, and allowed to stand overnight. The precipitated crystals were collected to give 12a (70 mg, 39%), mp $274-276^\circ$ (dec.). The analytical data (IR spectrum and MS) of 12a were identical with those of an authentic sample.¹²

2-Methylthio-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)-quinazolinone (12b)—A solution of 4b (195 mg, 1 mmol), trifluoroacetic acid (1 ml), and isoamyl nitrite (0.5 ml) in CHCl_3 (10 ml) was refluxed for 3 hr, then concentrated. A 10% aq. K_2CO_3 solution was added to the residue, and the suspension was extracted with CHCl_3 . The CHCl_3 solution was dried over MgSO_4 , and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel, and eluted with 5% EtOH- CHCl_3 to yield 12b (125 mg, 64%), which was recrystallized from EtOH to give colorless needles, mp $225-227^\circ$, (lit. mp $220-222^\circ$).¹³

2-(4-Benzyl-1-piperaziny)-5,6-trimethylene-4(3H)-pyrimidinone (13a)—A suspension of 2-methylthio-5,6-trimethylene-4(3H)-pyrimidinone (12a) (910 mg, 5 mmol) and benzylpiperazine (880 mg, 5 mmol) in isoamyl alcohol (10 ml) was refluxed for 3 hr. After the mixture had been cooled, it was filtered to give 13a (1.09 g, 70%), which was recrystallized from EtOH to give colorless needles, mp $198-201^\circ$. *Anal.* Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: C, 69.65; H, 7.14; N, 18.05. Found: C, 69.68; H, 7.20; N, 18.13. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2900, 2800, 1640, 1590, 1565. MS m/e : 310 (M^+ , 20), 164 (100), 91 (82).

2-(4-Benzyl-1-piperaziny)-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)-quinazolinone (13b)—Compound 13b was prepared in a manner similar to that described for 13a in 63% yield. The product 13b was recrystallized from EtOH to give colorless needles, mp $195-198^\circ$. *Anal.* Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$: C, 70.34; H, 7.46; N, 17.27. Found: C, 70.28; H, 7.57; N, 17.27. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2940, 1635, 1580. MS m/e : 324 (M^+ , 14), 178 (100), 91 (62).

2-(4-Benzyl-1-piperaziny)-4-chloro-5,6-trimethylenepyrimidine (14a)—A suspension of 13a (1.07 g, 3.5 mmol) in POCl_3 (5 ml) was refluxed for 1 hr. After removal of excess POCl_3 by evaporation, 10% aq. K_2CO_3 solution was added to the residue and the suspension was extracted with CHCl_3 . The CHCl_3 solution was dried over MgSO_4 , and concentrated to give 14a (0.92 g, 80%), which was recrystallized as the oxalate from EtOH to give needles, mp $234-236^\circ$. *Anal.* Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{Cl} \cdot (\text{COOH})_2$: C, 57.34; H, 5.49; N, 13.38. Found: C, 57.40; H, 5.43; N, 13.46. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3020, 2865, 1710, 1600, 1535, 1450. MS m/e : 328 (M^+ , 32), 172 (100), 91 (92).

2-(4-Benzyl-1-piperaziny)-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (14b)—Compound 14b was prepared in a manner similar to that described for 14a in 74% yield. The product was recrystallized from Et₂O-hexane to give pale yellow plates, mp $103-104^\circ$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2950, 1585, 1515. MS m/e : 342 (M^+ , 20), 196 (100), 91 (99).

2-(4-Benzyl-1-piperaziny)-4-methylamino-5,6-trimethylenepyrimidine (15a)—A suspension of 14a (0.45 g, 1.4 mmol) and 40% aq. methylamine solution (7 ml) in EtOH (10 ml) was heated in a sealed tube at 100° for 8 hr, then concentrated. A 10% aq. K_2CO_3 solution was added to the residue, and the whole was extracted with CHCl_3 . The CHCl_3 solution was dried over MgSO_4 , and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel, and eluted with 5% EtOH- CHCl_3 to yield 15a (0.41 g, 93%), which was recrystallized from isopropyl alcohol as the hydrochloride, mp $195-204^\circ$ (dec.). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5$ $\cdot 2\text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 55.69; H, 7.01; N, 17.09. Found: C, 55.58; H, 6.64; N, 17.03. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3420, 2960, 1650, 1610, 1575. MS m/e : 323 (M^+ , 9), 177 (100).

2-(4-Benzyl-1-piperaziny)-4-methylamino-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (15b)—Compound 15b was prepared in a manner similar to that described for 15a in 74% yield. The product was recrystallized from isopropyl alcohol as the hydrochloride to give colorless needles, mp $235-245^\circ$ (dec.). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 56.66; H, 7.25; N, 16.52. Found: C, 56.62; H, 6.98; N, 16.40. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3470, 2930, 1650, 1575. MS m/e : 327 (M^+ , 17), 191 (100).

4-Methylamino-2-(1-piperaziny)-5,6-trimethylenepyrimidine (16)—Compound 16 was prepared from 15a in a manner similar to that described for 11 in 75% yield. The analytical data (mp, IR spectrum, and MS) of the product were identical with those of an authentic sample.¹¹

Acknowledgement The authors are grateful to Prof. J. Yoshimura, Tokyo Institute of Technology, and Dr. Y. Masuda, the general manager of this laboratory, for their encouragement throughout this work.

References and Notes

- 1) Part I: T. Sekiya, H. Hiranuma, T. Kanayama, and S. Hata, *Eur. J. Med. Chem.*, **15**, 317 (1980).
- 2) A part of this work was presented at the 100th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Tokyo, April, 1980.
- 3) For example, a) D.J. Brown, "The Pyrimidines," Interscience Publishers, Inc., New York, 1962; b) D.J. Brown, "The Pyrimidines Supplement 1," Wiley Interscience, Inc., New York, 1970.
- 4) E.J. Modest, S. Chatterjee, and H.K. Protopapa, *J. Org. Chem.*, **30**, 1837 (1965).
- 5) L.S. Wittenbrook, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 37 (1975).
- 6) G. Rembarz, E. Fisher, R. Behm, *J. Prakt. Chem.*, **318**, 479 (1976).
- 7) R.W. Turner, *Synthesis*, 1975, 332.
- 8) Z. Budesinsky and F. Roubinek, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **29**, 2341 (1964).
- 9) a) W.V. Curran and R.B. Angier, *J. Org. Chem.*, **28**, 2672 (1963); b) D.J. Brown and R.U. Foster, *Aust. J. Chem.*, **19**, 2321 (1966).
- 10) D.J. Brown and P.W. Ford, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 568.
- 11) H.R. Snyder, L.A. Brooks, and S.H. Shapiro, "Org. Syntheses," Coll. Vol. 2, ed. by A. H. Blatt, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1943, p. 531.
- 12) L.O. Ross, L. Goodman, and B.B. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3108 (1959).
- 13) F.H.S. Curd, D.N. Richardson, and F.L. Rose, *J. Chem. Soc.*, 1946, 378.

